



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO HIPERTIROIDISMO FELINO

Daniela Fernandes Ramalho Costa Nascimento

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes

Vítor Villa de Brito

ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa da Costa

Mendes Vítor Villa de Brito

COORDINADOR

Dr. Vítor Miguel Pinto da Silva

2016
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO HIPERTIROIDISMO FELINO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Daniela Fernandes Ramalho Costa Nascimento

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes

Vítor Villa de Brito

ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa da Costa

Mendes Vítor Villa de Brito

COORIENTADOR

Dr. Vitor Miguel Pinto da Silva

2016
LISBOA

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Maria Teresa Villa de Brito, por me ter aceitado e apoiado durante a realização desta dissertação.

Ao meu coorientador, Dr. Victor Silva, por ter acomodado na sua clínica e pela orientação e apoio durante o estágio.

Ao professor Telmo Nunes, por toda a sua ajuda na parte estatística e apoio durante a fase final da minha dissertação.

A toda a equipa de enfermagem da Clínica MediVet Greenwich, pelo apoio e ajuda úteis para a minha formação.

À minha família, pelo apoio incondicional e pela oportunidade de uma formação superior. Ao meu namorado pelo apoio que sempre me deu. Aos meus amigos que estão sempre presentes.

Resumo – Tratamento e Prognóstico do Hipertireoidismo Felino

O hipertireoidismo felino é uma doença endócrina que afeta felinos geriátricos e que afeta diversos aparelhos e sistemas, dando origem a uma panóplia de sinais clínicos e laboratoriais. Neste trabalho foram recolhidos dados retrospectivos e prospectivos de 100 gatos diagnosticados com hipertireoidismo felino na clínica Medivet Greenwich. Este estudo teve como objetivo analisar: i) a prevalência da idade de diagnóstico, do sexo e da raça dos gatos; ii) a frequência de demonstração de sinais clínicos e laboratoriais compatíveis com hipertireoidismo; iii) o tipo de tratamento utilizado; iv) uma possível associação entre o ganho de peso após o tratamento e a concentração de T4 total; v) a curva de sobrevivência tendo em conta a idade ao diagnóstico, o sexo do animal, a presença ou ausência de DRC, assim como a presença de azotemia pré e pós tratamento.

No que diz respeito à identificação do animal a média de idades da amostra foi de 13,92 anos e não houve predisposição de género. No entanto a raça em que a doença era mais prevalente em animais sem raça definida de pelo curto (85%). Na anamnese a perda de peso foi o sinal encontrado mais frequentemente. A poliúria e polidipsia foram identificados em cerca de 41,41% dos gatos. No exame físico, a tiróide palpável, os sinais digestivos, os sinais comportamentais e os sinais cardíacos foram encontrados menos frequentemente do que se esperava. A elevação da ALT estava de acordo com os resultados obtidos por outros estudos, enquanto aquela da FAS foi encontrada em menor número de animais. A frequência de animais azotémicos antes do tratamento foi ligeiramente superior à da literatura, e após tratamento estava de acordo ao que se esperava. As opções terapêuticas usadas foram farmacológicas (Vidalta®, Felimazole® e metimazol transdérmico), cirúrgicas (tiróidectomia unilateral e bilateral) e dietética (dieta com restrição de iodo – YD Hill's®). Comparando as diferentes medicações o Vidalta® foi o tratamento mais utilizado (62%), mas também com maior número de efeitos adversos (8%). O metimazol transdérmico o menos usado (7%), talvez por ser um medicamento humano e como tal apenas ser utilizado como último recurso em caso dos outros medicamentos apresentarem efeitos adversos. A tiróidectomia, única terapêutica curativa, foi apenas escolhida por 4% dos proprietários. A maior parte destes apenas recorria a cirurgia se ocorressem efeitos adversos da medicação, não conseguissem dar os comprimidos ou o hipertireoidismo não estivesse controlado com outro tipo de tratamento. O tratamento dietético, apesar de não ser curativo, parece ser o tratamento mais seguro. Este último foi o tratamento mais barato a curto-prazo, sendo a tiróidectomia o mais barato a longo-prazo. Foi estabelecida uma correlação entre a TT4 e a perda ou ganho de peso. O tempo de sobrevivência dos animais era significativamente afectado pela idade, sexo e presença de DRC concomitante. Uma limitação foi o número reduzido de animais em certos tipos de tratamento.

Palavras-chave: Hipertireoidismo Felino, idade, sexo, raça, tipo de tratamento, prognóstico

^Abstract – Treatment and Prognosis of Feline Hyperthyroidism

Feline Hyperthyroidism is an endocrine disease which afflicts geriatric cats and affects many organs and systems giving rise to a diversity of clinical and laboratory signs.

For this thesis, retrospective and prospective data was collected from 100 cats diagnosed with feline hyperthyroidism in the Medivet Greenwich clinic. This study aimed to analyse: i) the prevalence of age at diagnosis, gender and breed of the cats; ii) the frequency of demonstration of clinical and laboratory signs consistent with hyperthyroidism; iii) the type of treatment used; iv) a possible association between weight gain after treatment and the concentration of total T4; v) the survival curve taking into account the age at diagnosis, the gender of the animal, the presence or absence of CRD, as well as the presence of azotemia pre or post treatment.

Regarding the animal's identification, the average age of the population was 13.92 years, there was no gender predisposition. However, the breed where the disease was more prevalent was the Domestic short-hair (85%). Weight loss was the signal found more often in anamnesis. Polyuria and polydipsia were identified in about 41.41% of cats. During the physical exam, polyphagia, palpable thyroid, digestive signs, behavioural signs and cardiovascular signs were found less frequently than expected. The results of ALT were similar to the ones obtained in other studies, while the results of FAS were found in fewer animals than expected. The frequency of azotemic animals before treatment was slightly higher than the literature suggested and the frequency after treatment was within the expected range. The therapeutic options used were pharmacological (Vidalta®, Felimazole® and transdermal methimazole), surgical (unilateral and bilateral thyroidectomy) and dietetic (diet with iodine restriction – YD Hill's®). When comparing different medications, Vidalta® was the most common treatment (62%) but also the one with more adverse effects (8%). Transdermal methimazole was the least used (7%), perhaps because it is a human drug and, as such, is only used as a last resort if other drugs present any adverse effects. Thyroidectomy, the only curative option, was chosen by only 4% of animal owners. Most of them only chose thyroidectomy if there were adverse effects due to the medication, if they couldn't administer the tablets or if there was no control of the disease with other types of treatment. Despite not being curative, the dietetic treatment seems to be the safest option. It was also the cheapest option for short-term management, while the thyroidectomy was the cheapest therapy, long-term. A correlation between TT4 and weight loss or weight gain was established. Survival time was significantly affected by age, gender and concomitant presence of CKD. The low number of animals who underwent certain types of treatment was a limitation for this study.

Key words: Feline Hyperthyroidism, age, gender, breed, type of treatment, prognosis

Índice geral

Agradecimentos.....	i
Resumo – Tratamento e Prognóstico do Hipertiroidismo Felino.....	ii
Abstract – Treatment and Prognosis of Feline Hyperthyroidism.....	iii
Índice geral.....	iv
Índice de figuras.....	viii
Índice de tabelas.....	viii
Índice de gráficos.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
I. Estágio curricular.....	1
1. Clínica Medivet Greenwich.....	1
2. Atividades desenvolvidas durante o estágio.....	2
II. Revisão bibliográfica: Hipertiroidismo Felino.....	4
1. Etiopatogenia.....	4
1.1. Fatores de risco.....	5
1.1.1. Fatores epidemiológicos.....	5
1.1.1.1. Idade.....	5
1.1.1.2. Raça.....	5
1.1.1.3. Sexo.....	6
1.1.2. Fatores nutricionais.....	6
1.1.3. Fatores ambientais.....	7
2. Apresentação clínica.....	8
2.1. Aparência geral.....	10
2.2. Perda de peso e polifagia.....	10
2.3. Hiperatividade.....	11
2.4. Palpação cervical.....	11
2.5. Poliúria e polidipsia.....	12
2.6. Sinais digestivos.....	12
2.7. Sinais dermatológicos.....	12
2.8. Sinais cardiorespiratórios.....	13
2.9. Hipertensão arterial sistêmica.....	13
2.10. Depressão ou apatia e anorexia.....	14
2.11. Intolerância ao calor e ao <i>stress</i>	14
3. Diagnóstico.....	14
3.1. Hematologia.....	15
3.2. Bioquímicas.....	16

3.2.1.	Aumento das enzimas hepáticas.....	16
3.2.2.	Azotémia.....	16
3.2.3.	Hipocalcemia, hiperfosfatémia e aumento da paratormona.....	17
3.2.4.	Outras alterações bioquímicas.....	17
3.2.5.	Concentração das hormonas da tiróide.....	18
3.2.5.1.	Concentração de T4 total.....	18
3.2.5.2.	Concentração de T4 livre.....	19
3.2.6.	Testes de função da tiróide.....	19
3.2.6.1.	Teste de supressão da T3.....	19
3.2.6.2.	Teste resposta da hormona estimulante da tiróide (TSH).....	20
3.2.6.3.	Testes de estimulação da hormona libertadora da tirotropina	20
3.3.	Ecografia da tiróide.....	21
3.4.	Cintigrafia da tiróide.....	21
3.5.	Radiografia torácica, ecocardiografia e electrocardiograma.....	23
3.6.	Urianálise.....	24
4.	Hipertiroidismo e doenças concomitantes.....	25
4.1.	Hipertiroidismo e doença renal crónica.....	25
4.2.	Hipertiroidismo e doença cardíaca.....	25
5.	Tratamento.....	27
5.1.	Tratamento médico.....	29
5.1.1.	Medicamentos anti-tiróideus.....	29
5.1.1.1.	Metimazol.....	30
5.1.1.1.1.	Monitorização e ajustamento de dose no tratamento com metimazol.....	32
5.1.1.2.	Carbimazol	33
5.1.1.3.	Propiltiouracilo.....	34
5.1.2.	Medicamentos alternativos.....	34
5.1.2.1.	β -adrenérgicos – Propanolol e atenolol.....	34
5.1.2.2.	Amlodipina.....	35
5.1.2.3.	Iodo estável.....	35
5.1.2.4.	Iopodato e ácido iopanóico.....	35
5.1.2.5.	Glucocorticoides.....	36
5.2.	Tratamento cirúrgico – Tiróidectomia.....	36
5.2.1.	Maneio pré-cirúrgico e anestesia.....	36
5.2.2.	Posição e preparação do animal.....	37
5.2.3.	Técnica cirúrgica.....	37

5.2.3.1.	Envolvimento unilateral vs bilateral da tiróide.....	37
5.2.3.2.	Tiróidectomia intracapsula vs bilateral.....	37
5.2.4.	Maneio pós-cirúrgico	39
5.2.5.	Complicações pós-operatórias.....	39
5.2.5.1.	Hipoparatiroidismo e hipocalcemia.....	39
5.2.5.1.1.	Tratamento da hipocalcemia pós-cirúrgica.....	39
5.2.5.2.	Hipotiroidismo iatrogénico.....	41
5.2.5.3.	Outras complicações.....	41
5.2.5.4.	Recorrência de hipertiroidismo.....	41
5.3.	Radioterapia com iodo.....	42
5.3.1.	Tratamento prévio com metimazol ou dieta com restrição de iodo.....	42
5.3.2.	Determinação da dose a administrar.....	43
5.3.3.	Reavaliação após tratamento e hipotiroidismo.....	44
5.3.4.	Recorrência do hipertiroidismo.....	44
5.3.5.	Prognóstico	44
5.4.	Tratamento dietético.....	45
5.5.	Tratamento do carcinoma da tiróide.....	46
5.6.	Tratamento do hipertiroidismo em animais com doença renal crónica.....	47
6.	Prognóstico.....	48

III. Estudo restrospectivo de todos os gatos hipertiróides vistos na clínica desde

10/2009 até 05/2015.....	49
1. Objetivos.....	49
2. Material e métodos.....	49
2.1. <u>Seleção e análise da população de estudo</u>	49
2.2. <u>Análise estatística</u>	50
3. Resultados e discussão.....	50
3.1. <u>Prevalência com base na idade, sexo e raça</u>	50
3.2. <u>Frequência dos sinais clínicos e alterações laboratoriais</u>	51
3.3. <u>Tratamento</u>	53
3.4. <u>Doenças concomitantes</u>	60
3.5. <u>Possível relação entre o ganho de peso durante o tratamento e os níveis de TT4</u>	61
3.6. <u>Análise de sobrevivência e prognóstico</u>	63
4. Limitações do estudo.....	66
5. Conclusão.....	67

IV. Bibliografia.....	68
V. Anexos.....	77
Anexo 1 – Estadiamento da IRIS para doença renal crónica em gatos.....	77
Anexo 2 – Sinais clínicos detetados no estudo.....	78
Anexo 3 – Doenças concomitantes em afectados em gatos com hipertiroidismo.....	79

Índice de Figuras

Figura 1: Aspeto físico de um felino (com caquexia grave e ventroflexão cervical), com 12 anos de idade, num estado avançado de hipertiroidismo.....	10
Figura 2: Desenho que representa a perda de peso num animal hipertiróideu.....	10
Figura 3: Algoritmo de diagnóstico do hipertiroidismo felino.....	18
Figura 4: Algoritmo para escolha de tratamento em gatos com hipertiroidismo, enfatizando os potenciais efeitos negativos da terapia na doença renal crónica.....	27
Figura 5: Algoritmo de gestão do tratamento médico do hipertiroidismo nos gatos.....	34

Índice de Tabelas

Tabela 1: Comparação dos sintomas observados pelos donos e ao exame físico de gatos com Hipertiroidismo em 1983, 2004 e 2013.....	9
Tabela 2: Diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo felino.....	15
Tabela 3: Protocolos para a realização de testes de função dinâmicos da tiróide.....	21
Tabela 4: Indicações para Cintigrafia da tiróide em hipertiroidismo felino.....	22
Tabela 5: Distribuição da concentração do radionuclídeo pelo(s) tumor(es) em gatos hipertiróides, subdividido em 4 padrões principais.....	23
Tabela 6: Vantagens e desvantagens dos diferentes tratamentos para o hipertiroidismo felino.....	28
Tabela 7: Efeitos adversos do metimazol oral e transdérmico.....	31
Tabela 8: Efeitos adversos do carbimazol oral.....	33
Tabela 9: Protocolos anestésicos mais usados na tireóidectomia.....	36
Tabela 10: Preparações de vitamina D usadas no controlo da hipercalcemia.....	40
Tabela 11: Diferentes métodos de determinação da dose a utilizar na radioterapia.....	43
Tabela 12: Alterações hematológicas, bioquímicas e da urianálise ao diagnóstico.....	53
Tabela 13: Frequência das doses finais de controlo nos 79 gatos tratados com diferentes medicamentos anti-tiróideus.....	55
Tabela 14: Média e desvio-padrão das doses de controlo diário dos diferentes medicamentos anti-tiróideus.....	55
Tabela 15: Efeitos adversos dos medicamentos anti-tiróideus e posterior decisão terapêutica.....	57
Tabela 16: Complicações após tireóidectomia e sua resolução.....	58
Tabela 17: Média e desvio-padrão da variação de ureia e creatinina após o tratamento.....	58
Tabela 18: Desenvolvimento de azotémia renal pré e pós tratamento do hipertiroidismo.....	59
Tabela 19: Teste de Tukey, diferenças entre grupos (alto, normal e baixo).....	62
Tabela 20: Média e desvio padrão da TT4 nos grupos 1 e 2, nas diferentes consultas.....	63

Anexos:

Tabela 21: Estadiamento de DRC em gatos, baseado na concentração de creatinina séria (adaptado de International Renal Interest Society, 2013)	77
Tabela 22: Sub-estadiamento de DRC em gatos, baseado no rácio proteína/creatinina urinário (UPC).....	77
Tabela 23: Sub-estadiamento de DRC em gatos, baseado na pressão sanguínea arterial.....	77
Tabela 24: Sinais clínicos dos gatos detetados à altura do diagnóstico.....	78
Tabela 25: Doenças concurrentes nos gatos com hipertiroidismo felino.....	79

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Frequência aproximada das atividades desenvolvidas durante o estágio.....	2
Gráfico 2: Frequência relativa das atividades desenvolvidas, por espécie.....	2
Gráfico 3: Concentrações séricas de T4 total após tratamento dietético com diferentes níveis de restrição de iodo.....	45
Gráfico 4: Prevalência por idade dos gatos com hipertiroidismo.....	50
Gráfico 5: Distribuição por sexo dos gatos com hipertiroidismo.....	50
Gráfico 6: Distribuição por raça dos gatos com hipertiroidismo felino.....	51
Gráfico 7: Distribuição por frequência de tiróide palpável à altura do diagnóstico. Quando não era possível determinar o(s) lado(s) palpáveis atribuía-se a denominação de indiferenciado.....	52
Gráfico 8: Distribuição por tipo final de tratamento e subdivisão por tipo medicamento anti-tiróideu utilizado no tratamento médico.....	54
Gráfico 9: Ajustamentos de dose com medicamentos anti-tiróideus.....	56
Gráfico 10: Razões para escolha de tratamento cirúrgico e dietético.....	57
Gráfico 11: Tipo de tireoidectomia realizada.....	58
Gráfico 12: Custo associado a diferentes tipos de tratamento.....	59
Gráfico 13: Relação entre TT4 na 2ª consulta e a variação de peso entre 1ª e 2ª consultas.....	61
Gráfico 14: Relação entre TT4 na 3ª consulta e a variação de peso entre 2ª e 3ª consultas.....	61
Gráfico 15: Relação entre TT4 na 4ª consulta e a variação de peso entre 3ª e 4ª consultas.....	61
Gráfico 16: Relação entre TT4 na 5ª consulta e a variação de peso entre 4ª e 5ª consultas.....	61
Gráfico 17: Curva de sobrevivência geral estimada os gatos com hipertiroidismo felino.....	64
Gráfico 18: Curva de sobrevivência estimada, de acordo com 2 classes de idade.....	64
Gráfico 19: Curva de sobrevivência estimada, de acordo com o sexo do animal.....	64

Gráfico 20: Curva de sobrevivência estimada, em relação à presença ou ausência de DRC concomitante.....	65
Gráfico 21: Curva de sobrevivência estimada, de acordo com a presença azotemia antes e depois de tratamento.....	65

Lista de Abreviaturas e Símbolos

↑ – Aumento
% – Percentagem
¹³¹ I – Iodo radioativo
^{99m} TcO ₄ ⁻ – Pertecnetato radioactivo
ALT – Alanina aminotransferase
Alt. – Alterações
β – Beta
BID – Duas vezes por dia
Bpm – Batimentos por minutos
cTni – Troponina cardíaca
DRC – Doença renal crónica
Ex. – exemplo
FAS – Fosfatase alcalina sérica
FT4 – Concentração de T4 livre
GI – Gastrointestinal
HF – Hipertiroidismo felino
hTSH – Tirotropina ou hormona estimulante da tiróide humana
IR – Intervalo de referência
IV – Intravenoso
mCi - MiliCurie
MO – Metimazol oral
MT – Metimazol transdérmico
NT-proBNP – Péptido natriurético BNP
PBDE – Éteres de difenilo polibromado
PD – Polidipsia
PF – Polifagia
PP – Perda de peso
PA – Pressão sanguínea arterial
PSS – Pressão sanguínea sistémica
PU – Poliúria
Rt:s – Rácio de concentração da tiróide para a glândula salivar

Rt:f – Rácio de concentração da tiróide para atividade de fundo
SID – uma vez por dia
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
T3 – Triiodotironina
T4 –Tetriodotironina ou tiroxina
TBG – Globulina de ligação à tiroxina
TBPA – Pré-albumina de ligação à tiroxina
TFG – Taxa de filtração glomerular
TG – Tiroglobulina
TID – Três vezes por dia
TRH – Hormona libertadora da tirotropina
TSH – Tirotropina ou hormona estimulante da tiróide
TT4 – Concentração sérica de T4 Total
U – Unidades

I. ESTÁGIO CURRICULAR

1. Clínica Medivet Greenwich

A Clínica Medivet Greenwich faz parte do Grupo Médico Veterinário da Medivet, que possui diversas clínicas por todo o Reino Unido. Situa-se na cidade de Greenwich, em Londres, em 15a Greenwich South Street.

Em termos de salas e equipamento dispunha de:

- Uma área de atendimento, com sala de espera
- Um consultório
- Um laboratório, para análises urinárias e citológicas, com o material necessário para a coloração de lâminas e um microscópio para a observação das mesmas. Possuía ainda um analisador bioquímico para análises rápidas pré-operatórias ou para a obtenção de um perfil bioquímico completo
- Uma sala de internamento, com espaço disponível para 10 animais
- Uma sala de Radiologia para realizar pequenos procedimentos como a venóclise e para preparação pré-operatória
- Um Bloco operatório
- Uma sala para descanso e para armazenagem de material
- Uma cozinha para preparação e consumo de refeições

O Doutor Vítor Silva é o Médico Veterinário principal desta Clínica, sendo apenas substituído por outros médicos nos seus dias de folga. Em termos de auxiliares, a clínica tinha, diariamente, três enfermeiras, chefiadas pela enfermeira chefe, Katie Shine.

A clínica funcionava de Segunda a Sexta das 8h30 às 19h00 e no Sábado das 15h00 às 18h00.

Em Inglaterra é obrigatória a formação contínua, demonstrada por 35 horas obrigatórias de formação por ano. Tive a possibilidade de assistir a diversas ações de formação organizadas por diferentes clínicas da Medivet. Também tive a oportunidade de ir a outras Clínicas da Medivet (em Dartford, Richmond e Sidcup) quando era necessário ajuda num procedimento especializado ou um Médico Veterinário especialista.

2. Atividades desenvolvidas durante o estágio

Durante o estágio na clínica de Medivet Greenwich, tive a oportunidade de realizar diversas atividades, que me permitiram aplicar os meus conhecimentos teóricos e recolher dados retrospectivos e atuais de vários casos de hipertiroidismo felino.

Assisti e efetuei consultas e vacinações de animais de companhia e exóticos, consultas ao domicílio, análises imagiológicas e laboratoriais, cirurgias e acompanhamento de animais internados. Estas atividades encontram-se representadas nos seguintes gráficos (Gráficos 1 e 2):

Gráfico 1: Frequência aproximada das atividades desenvolvidas durante o estágio

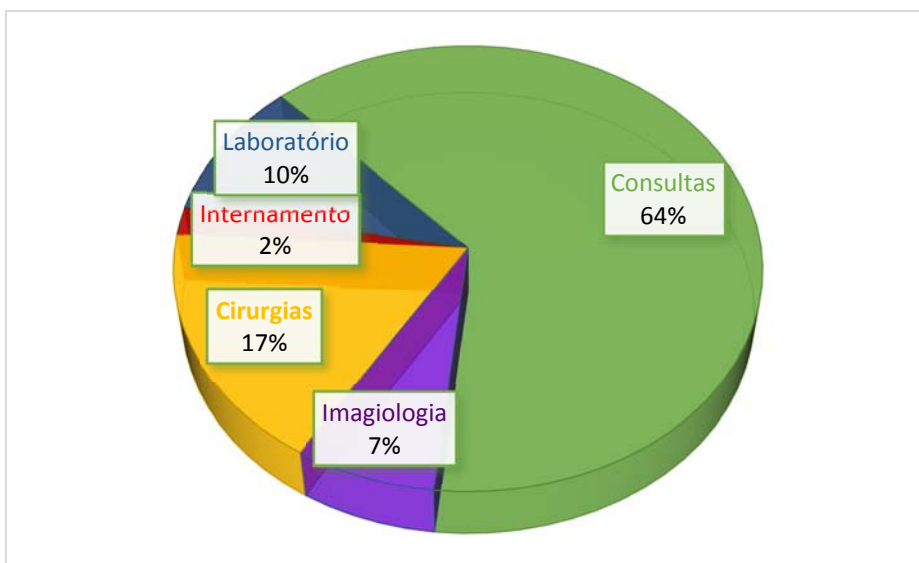
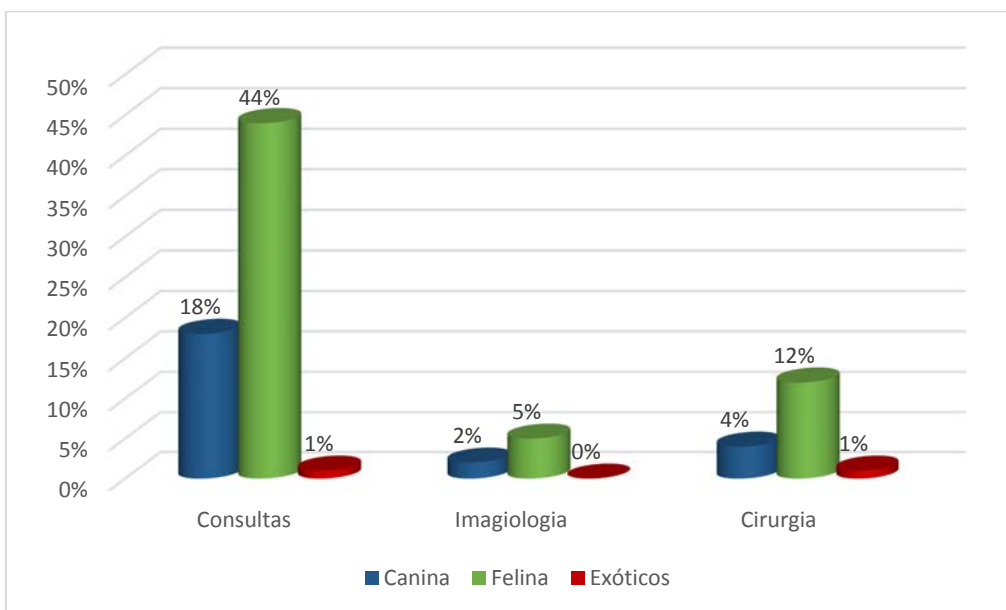


Gráfico 2: Frequência relativa das atividades desenvolvidas, por espécie



Tive a oportunidade de realizar consultas de vacinação e rotina, o que me permitiu estabelecer uma relação ativa com os clientes e praticar a língua inglesa. Participei, como médica veterinária assistente, efetuando a anamnese, o exame físico e o diagnóstico diferencial dos animais que se apresentavam para consulta. Efetuei e interpretei diversos exames laboratoriais e imagiológicos como análises hematológicas e bioquímicas, citologias por aspiração de agulha fina ou dermatológicas, urinálises, radiologias manuais e digitais, ecografias abdominais e ecocardiografias. Efetuei ainda venopunções para a colocação de cateteres e sistemas de venoclise, colheitas de sangue pela jugular, observações do conduto auditivo, administração de medicamentos, quer por via parenteral como por via oral e tópica e ainda testes oculares (fluoresceína). No laboratório, pude fazer a coloração de lâminas de análise de sedimento da urina e de citologias.

Na área da cirurgia, participei ativamente como assistente do cirurgião e como anesthesiologista em diferentes procedimentos cirúrgicos como ovariectomias pelo flanco, orquiectomias, laparotomias exploratórias e tireoidectomias. Foi-me permitida a realização, como cirurgiã, de orquiectomias e ovariectomias pelo flanco em felinos. Realizei o acompanhamento do animal no período pós-operatório e consultas pós-cirúrgicas para limpeza e remoção de suturas.

Na área da medicina interna, agi como médica veterinária assistente em consultas, vacinação e testes de rotina em diversas patologias (gastrointestinais, endócrinas, urinárias, neoplásicas, oftalmológicas, cardiovasculares, dermatológicas, hepáticas, pancreática, do sistema reprodutor). Tive ainda a oportunidade de assistir a consultas de urgência, duas de intoxicação (chocolate e desparasitantes), um hemoabdômen e um animal dispneico, em que agi como assistente do médico veterinário principal.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: HIPERTIROIDISMO FELINO

Antes do seu primeiro diagnóstico definitivo, em 1979, havia pouca referência a alterações patológicas na glândula tireóide em gatos assim como a sinais clínicos associados à patologia da mesma (Mooney, 2002). Atualmente sabe-se que o hipertireoidismo é a doença endócrina mais comum nos gatos na Europa e Estados Unidos, e que afeta, aproximadamente, um em cada 300 gatos (Cunha, Pippi, Gomes & Beckmann, 2008). Um estudo recente em Inglaterra demonstrou que cerca de 3% dos gatos têm hipertireoidismo felino, sendo uma das 20 doenças mais comuns em felinos (O'Neill, Church, McGreevy, Thomson & Brodbelt, 2014).

1. Etiopatogenia

A hiperplasia adenomatosa benigna (adenoma) de um (< 30% dos casos) ou ambos (> 70% dos casos) os lobos da tireóide é a anomalia mais comum associada com o hipertireoidismo em gatos. Por outro lado, o carcinoma da tireóide é uma causa rara de hipertireoidismo em gatos, sendo a sua prevalência inferior a 2% dos casos (Cunha et al., 2008). A patogenia desta doença ainda não é bem conhecida; no entanto pensa-se que tem por base diversos fatores: circulatórios (imunoglobulinas), nutricionais (iodo da dieta) e ambientais (substâncias bociogénicas) uma vez que, na maioria dos casos, há um aumento bilateral dos lobos da tireóide apesar de não haver conexão entre eles (Santos, Zubietta, Vaz, Almeida, Chagas, Neto, Silva, Neves, Almeida & Rêgo, 2009).

A glândula tireóide normal contém células foliculares que têm um grande potencial de crescimento (Peterson, 2012). Em animais normais, o crescimento e função das células da tireóide são controlados pela interação da TSH com o seu recetor na superfície das células da tireóide (Ward, Windhan & Dise, 2010). No hipertireoidismo, estas células começam a multiplicar-se de maneira autónoma e mesmo quando estão presentes em quantidade suficiente, continuam a crescer na ausência de estimulação extra-tireóideia. Para além da autonomia de crescimento e multiplicação, demonstram também autonomia na secreção de hormonas da tireóide (Peterson, 2012). Peterson & Ward (citados por Lopes, 2010) postularam que supraexpressão de um proto-oncogene, o c-Ras, pode ser uma possível causa para a função autónoma da glândula tireóide. No entanto, não se sabe qual é o estímulo necessário para a ativação deste oncogene nem a sua importância como causa do hipertireoidismo.

Patológica e clinicamente o hipertireoidismo felino é semelhante ao Bócio tóxico nodular ou à doença de Graves em humanos (Mooney, 2010). No entanto, o mecanismo da doença no gato difere da doença de Graves uma vez que os gatos não evidenciam uma elevação na concentração circulante de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide (McGavin & Zachary, 2009).

Numa análise histopatológica é possível observar nódulos de tecido hiperplásico ou adenomatoso que variam em tamanho (< 1 mm a 3 cm). À volta do tecido hiperplásico é frequente encontrar tecido normal comprimido (Mooney, 2010)

Estas células foliculares hiperplásicas são constituídas por epitélio cilíndrico a cubóide e contêm pouco ou nenhum colóide. (Peterson, 2014) O carcinoma da tiróide, pode causar uma invasão local do tecido adiposo ou muscular circundante (Hibbert, Gruffydd-Jones, Barrett, Day & Harvey, 2008).

1.1. Fatores de risco

1.1.1. Fatores epidemiológicos

1.1.1.1. Idade

Apesar da sua etiologia ser ainda, em parte, desconhecida, é possível identificar fatores relacionados com o aumento da prevalência da doença. O risco de hipertiroidismo aumenta com a idade (Wakeling, Everard, Brodbelt, Elliott, & Syme, 2009). O aumento do risco com a idade pode estar relacionado com a exposição crónica a disruptores da tiróide que, ao longo do tempo, aumentam o risco de mutações genéticas nas células da tiróide (van Hoek, Hesta & Biourge, 2014). O intervalo etário em que esta doença é mais comum é entre os 14 e os 22 anos (Scott-Moncrieff, 2015), sendo que a média das idades dos gatos que apresentam a doença é de $13,3 \pm 3,7$ anos (Faria, Corgozinho, Moreira, Ferreira, & Souza, 2013). Cunha et al. (2008) e Vaske, Schermerhorn, Armbrust & Grauer (2014), reportam que 95% dos felinos com a doença têm mais de 10 anos de idade enquanto Namba, Matsubara, Arase, Doi, Kujiraoka, Befu & Isaka (2014) descreve que isto ocorre em apenas 90% dos casos. No entanto, já foi relatado um caso num gato de 8 meses (Cunha et al., 2008) e um pequeno número de gatos foi diagnosticado em idades inferiores a 4 anos. No entanto, estes casos são raros (Scott-Moncrieff, 2015).

1.1.1.2. Raça

Observou-se que a doença ocorre com maior frequência em gatos sem raça definida. Isto pode ser explicado pelo facto de estes representarem a maior parte dos animais que se apresentam em consultório (Faria et al., 2013).

Faria et al. (2013) reportam que em 178 animais, dos quais 51 foram diagnosticados com hipertireoidismo, a maioria não tinha raça definida (67%) e os restantes eram das raças Persa (13%) e Siamesa (20%).

1.1.1.3. Sexo

A maioria dos autores refere que não existe uma predisposição de género para o desenvolvimento de hipertireoidismo (Wakeling et al., 2009; Cunha et al., 2008). Apesar de não parecer haver uma predisposição de género, 85,4% destes animais eram esterilizados, o que parece demonstrar uma relação entre as hormonas sexuais e o hipertireoidismo felino (Namba et al., 2014).

1.1.2. Fatores nutricionais

Hoje em dia quase todas as dietas comerciais são suplementadas com alguma forma de iodo. O iodo proveniente da dieta tem sido apontado como um fator causal do hipertireoidismo (van Hoek et al., 2014). Segundo Mooney (citado por Cunha et al., 2008), a concentração de iodo na dieta é extremamente variável, sendo, muitas vezes, até 10 vezes superior ao que é recomendado. Tem sido postulado que variações muito altas na ingestão diária de iodo podem, de alguma maneira, contribuir para o desenvolvimento da doença (Mooney, 2010). As diferentes concentrações de iodo nos ingredientes (por exemplo, tecido glandular de peixe) levam, provavelmente, a uma grande variação de iodo nas rações comerciais (Wakeling et al., 2009; Edinboro, Scott-Moncrief & Glickman, 2010). No Homem, a tirotoxicose foi associada ao excesso do consumo de iodo na dieta seguido de períodos de ingestão deficiente deste elemento, especialmente em pessoas com doença da tiróide pré-existente. O hipertireoidismo felino é semelhante à tirotoxicose induzida pelo iodo no Homem (Edinboro et al., 2010). O excesso de iodo, através da redução da TSH, permite inicialmente uma inibição da produção de hormonas da tiróide. No entanto, esta inibição é transitória e a síntese de hormonas continua cerca de 48 horas depois levando, então, à sobreprodução da hormona (van Hoek et al., 2014).

Pensa-se que o selénio também desempenha um papel importante na regulação da função da tiróide; no entanto, a sua função precisa é, atualmente, desconhecida (Mooney & Peterson, 2004). Van Hoek et al. (2014) teoriza que uma deficiência em selénio pode aumentar a secreção de T3 e T4 devido a uma diminuição de uma enzima dependente de selénio que parece ser responsável por limitar a síntese das hormonas da tiróide.

As isoflavonas da soja, em particular a daidzeína e a genisteína foram identificadas em quase 60% de testes efetuados em rações para gatos. Praticamente todas as dietas secas e semi-

húmidas contêm soja em concentrações elevadas o suficiente para interferir com a função da tiróide e diminuir a sua síntese de hormonas. Ao bloquear a síntese, a secreção de TSH aumenta, levando à hiperplasia da tiróide (McLean, Lobetti, & Schoeman, 2014).

1.1.3. Fatores ambientais

Diversos fatores ambientais foram relacionados com o risco aumentado de hipertiroidismo, nomeadamente o uso de anti-parasitários, o alojamento interior, os pós para as pulgas e o uso de areia para gatos. O aumento do risco em gatos que vivem apenas no interior da casa, pode ser explicado pela maior exposição a um bociogénico presente na areia de gato ou dentro de casa (McLean et al., 2014).

Os inibidores da tiróide são substâncias que alteram a função das glândulas tiróides (van Hoek et al., 2014). Um fator comumente identificado com um risco maior de hipertiroidismo é uma dieta composta exclusivamente por comida de lata. Não só pela constituição dos ingredientes, como referido acima, mas também pelo tipo de lata (abertura fácil) e o seu revestimento (Mooney & Peterson, 2004 e Wakeling et al., 2009). Pensa-se que as latas podem libertar químicos para a comida, que têm efeitos significativos (demonstrados *in vitro* e em ratos) na função da tiróide (Wakeling et al., 2009). Pensa-se que o bisfenol A é um desses químicos, uma vez que já foi associado à doença da tiróide no Homem (van Hoek et al., 2014). Estes compostos são metabolizados por glucuronização, para sua eliminação, sendo esta particularmente lenta na espécie felina (Cunha et al., 2008).

Os éteres de difenilo polibromado (PBDE) são aditivos retardantes de chama, adicionados a polímeros de vários produtos durante o seu processo de fabrico. Acredita-se que, ao longo da vida útil do produto, estes éteres contaminem o ambiente (Chow, Hearn, Zuber, Beatty, Mueller & Barrs, 2014). Os PBDE's são conhecidos inibidores endócrinos devido à semelhança estrutural que têm com as hormonas da tiróide. Estudos recentes demonstraram que a concentração de PBDE no soro de gatos selvagens é significativamente menor do que em gatos domésticos. É também significativamente superior no pó das casas de gatos hipertiróideus comparativamente ao pó das casas de gatos eutiróideus. Contudo, outros estudos não mostraram diferença de PBDE no soro de gatos hipertiróides e saudáveis. Estes testes não parecem provar, conclusivamente, uma relação causal com o hipertiroidismo (van Hoek et al., 2014). No entanto, é postulado que os PBDE podem desempenhar um papel no desenvolvimento de hipertiroidismo pela interação com outros fatores (Chow et al., 2014).

2. Apresentação clínica

O hipertiroidismo é uma doença multissistémica causada pelo aumento da produção das hormonas tiroideias. Como tal, apresenta uma variedade de sinais clínicos que refletem alterações num ou mais sistemas de órgãos. No entanto, em alguns gatos, um único sinal clínico pode ser predominante (Mooney & Peterson, 2004). Para além disto, a presença de doenças concomitantes pode mascarar a presença do hipertiroidismo devido à supressão da T4 e, consequentemente, dos sinais clínicos associados (Pittari, Rodan, Beekman, Gunn-Moore, Polzin, Taboada, Tuzio & Zoran, 2009). Os sinais clínicos do hipertiroidismo são progressivos e insidiosos e podem variar de ligeiros a graves (Scott-Moncrieff, 2015). Geralmente derivam de um metabolismo basal acelerado, com aumento do consumo de oxigénio devido a um aumento do número e afinidade dos recetores β -adrenérgicos que, por sua vez, elevam a sensibilidade dos tecidos às catecolaminas (Cunha et al., 2008). Devido a uma maior consciencialização por parte dos donos e dos veterinários, tem sido feito um diagnóstico mais precoce da doença e, como tal, os gatos apresentam com menor frequência os sinais típicos esperados. Ocasionalmente, o diagnóstico é feito sem que os donos sequer se apercebam que o seu animal está doente (Mooney & Peterson, 2004; Vaske et al., 2014).

Tabela 1: Comparação dos sintomas observados pelos donos e ao exame físico de gatos com hipertireoidismo em 1983, 2004 e 2013 (adaptado de Peterson, Kintzer, Cavanagh, Fox, Ferguson, Johnson & Becker, 1983; Feldman & Nelson, 2004 e Faria et al., 2013)

Sintomas	% Gatos (Peterson et al., 1983)	% Gatos (Feldman & Nelson, 2004)	% Gatos (Faria et al., 2013)
Perda de peso	98%	92%	27%
Polifagia	81%	61%	8%
PU e PD	60%	47%	28% e 22%, respectivamente
Hiperatividade ou agitação	76%	40%	24%
Sinais GI* ¹	33%	39%	----
Vômito	55%	38%	28%
Alterações dermatológicas* ²	7% alopecia; 12% crescimento exagerado das unhas	36%	----
Sinais respiratórios* ³	31%	23%	----
Anorexia	9 a 26%* ⁴	14%	16%
Diminuição de atividade ou letargia	9%* ⁴	11%	76%
Fraqueza	9%* ⁴	10%	----
Tremores/ataques	18%	7%	----
Intolerância ao calor	25%	5%	----
Hematúria	----	2%	----
Ventroflexão do pescoço	3%	<1%	----

Legenda: PU – poliúria; PD – polidipsia; GI – gastrointestinais;

*¹ Sinais gastrointestinais, para além de vômito, como diarreia e esteatorreia; *² Alopecia ou crescimento exagerado das unhas; *³ Dispneia ou taquipneia; *⁴ 9% dos animais apresentavam maioritariamente anorexia acompanhada de letargia e fraqueza enquanto os outros apresentavam apenas períodos de anorexia alternados com períodos de apetite normal ou aumentado

2.1. Aparência geral

Figura 1: Aspeto físico de um felino (com caquexia grave e ventroflexão cervical), com 12 anos de idade, num estado avançado de hipertiroidismo (Cunha et al., 2008)



Devido a uma taxa metabólica aumentada, estes animais podem ter temperatura corporal elevada ou intolerância ao exercício. Se a doença progredir sem tratamento, levará à perda de massa muscular, cansaço, emaciação e caquexia. Os sinais raros incluem fraqueza muscular extrema e ventroflexão

do pescoço (hipocaliemia induzida) (Mooney & Peterson, 2014 e Cunha et al., 2008).

2.2. Perda de peso e polifagia

A perda de peso e a polifagia são sinais muito comuns no hipertiroidismo felino. Estes ocorrem devido ao aumento do metabolismo e do gasto de energia que advêm do estado hipertiróideu do animal o que leva, por sua vez, a uma eficácia reduzida das funções fisiológicas (Scott-Moncrieff, 2015).

Figura 2: Desenho que representa a perda de peso num animal hipertiróideu (Maria Teresa Villa de Brito, comunicação pessoal, 28 de julho de 2015)



A perda de peso é o sintoma relatado com maior frequência pelos proprietários dos animais, estando presente em 90% (Feldman & Nelson, 2004), 27% (Faria et al., 2013) e 60,4% dos animais (Namba et al., 2014).

Alguns animais podem mesmo ficar gravemente caquéticos se não forem tratados atempadamente (Scott-Moncrieff, 2015). A percentagem de animais com este sinal clínico tem vindo a diminuir uma vez que a doença é diagnosticada cada vez mais precocemente e, como tal, antes de se verificar uma perda de peso significativa (Namba et al., 2014).

De acordo com Feldman & Nelson (2004) a polifagia é o segundo sinal mais notado pelos donos (61%). No entanto, um estudo mais recente relata que apenas 8% dos proprietários descrevem história de polifagia (Faria et al., 2013). Mesmo gatos que antes tinham um apetite caprichoso ou comiam em pouca quantidade começam a desenvolver um apetite voraz e podem mesmo tornar-se agressivos na obtenção de comida. O mecanismo exato para o desenvolvimento de polifagia não é bem conhecido, mas pensa-se que a supressão da leptina, o aumento do neuropéptico Y do hipotálamo e a fosforilação aumentada do cAMP possam desempenhar um papel importante no mesmo (Scott-Moncrieff, 2015).

2.3. Hiperatividade

A hiperatividade, associada ao hipertiroidismo, é mais evidente durante o exame físico do animal, porque muitos deles estão irrequietos e são difíceis de examinar, podendo mesmo tornar-se agressivos (Mooney, 2010). Em casos extremos, como situações de *stress*, a hiperatividade pode mesmo manifestar-se sob a forma de tremores ou colapso (Mooney & Peterson, 2004).

2.4. Palpação cervical

A palpação cervical dos lobos da tiróide é um passo importante para o diagnóstico clínico do hipertiroidismo, ajudando na deteção da doença em 80 a 90% dos casos. No entanto, apesar de em animais eutiróideus a palpação da glândula não ser possível, um aumento da mesma não é um sinal absoluto de hipertiroidismo (Peterson, 2006a). Outras causas de massas cervicais palpáveis incluem mucocelos salivares, massas ou quistos nas paratiróides, quistos no canal tireoglosso, quistos dermóides e quistos faríngeos (Scott-Moncrieff, 2015). Por outro lado, um estudo diferente relata que apenas aproximadamente 50% dos animais hipertiróideus apresentavam tiróide palpável, o que indica que mesmo que não haja qualquer alteração identificável durante a palpação, isto não descarta a possibilidade de doença, uma vez que pode existir tecido tiroideu ectópico, que pode estar localizado no mediastino cranial (Faria et al., 2013).

Para além disto, trata-se de uma avaliação subjetiva, quer em relação à técnica utilizada como à interpretação pelo médico veterinário (Paepe, Smets, van Hoek, Saunders, Duchateau & Daminet, 2008).

2.5. Poliúria e polidipsia

A poliúria e polidipsia ocorrem em menos de 50% dos animais afetados pela doença. A sua etiologia pode ser diversa: doença renal concomitante, algo que é frequente em animais de idade avançada; concentração diminuída de solutos no rim devido a um aumento do fluxo sanguíneo renal; alterações eletrolíticas ou polidipsia primária devido a doença hipotalâmica associada com o excesso de hormona tiróideia (Mooney & Peterson, 2004).

2.6. Sinais digestivos

Este tipo de sinais é comum e inclui vômito intermitente e, menos frequentemente, diarreia. O vômito pode ser explicado pela ação direta das hormonas da tiróide nos receptores do vômito ou por estase gástrica (Mooney & Peterson, 2004). A hipermotilidade intestinal, a excessiva ingestão de gorduras e uma redução na função pancreática exócrina podem contribuir para a diarreia associada com o hipertiroidismo em humanos. No entanto, estes mecanismos ainda não foram avaliados em gatos (Mooney, 2010). A esteatorreia também tem sido detetada em gatos com hipertiroidismo grave; no entanto, isto também pode ocorrer devido a doença concomitante como a insuficiência pancreática exócrina (Scott-Moncrieff, 2015).

2.7. Sinais dermatológicos

As alterações dermatológicas podem ocorrer em cerca de 40% dos animais. No entanto, são pouco relatadas pelos donos (Cunha et al., 2008). Tanto os animais de pelo curto, como os de pelo comprido podem apresentar um pelo não cuidado, provavelmente devido a falta de higiene pessoal geralmente demonstrada pelos mesmos. Contudo, isto também pode ser explicado pelo facto de se tratarem de animais geriátricos. Os animais de pelo comprido têm mais tendência a apresentarem-se com alopecia bilateral, simétrica ou em focos, devido a excesso de lambedura (Mooney & Peterson, 2004). Isto também pode ser explicado como consequência da intolerância ao calor, sinal clássico de hipertiroidismo em humanos (Scott-Moncrieff, 2015). O crescimento excessivo das unhas, com aumento da sua fragilidade também tem sido descrito. Estes sinais são muito menos comuns atualmente (Mooney, 2010).

2.8. Sinais cardiorrespiratórios

O coração é um órgão extremamente sensível aos efeitos das hormonas da tiróide e muitos dos gatos hipertiróideus demonstram alterações clínicas relacionadas com doença cardíaca (Scott-Moncrieff, 2015). As alterações mais comuns, que devem ser avaliadas ao exame físico, incluem taquicardia (bpm > 240), sopro cardíaco ou arritmias (Vaske et al., 2014). O mecanismo exato para o desenvolvimento de doença cardíaca é desconhecido (Mooney, 2010). Estas alterações parecem estar diretamente relacionadas com o excesso de hormonas da tiróide e o seu efeito direto no músculo cardíaco, e indireto sobre o sistema nervoso adrenérgico, que atua para compensar as alterações na perfusão sanguínea dos tecidos periféricos (Mooney & Peterson, 2004).

Os sinais respiratórios que podem acompanhar o gato hipertiróideu são principalmente a taquipneia, dispneia e arfar. Contudo, estes sinais ocorrem principalmente em animais com doença cardíaca congestiva e são maioritariamente desencadeados por situações de *stress* (Mooney, 2010). A dispneia por esforço é comum em pessoas com hipertiroidismo e deve-se à fraqueza dos músculos respiratórios, à diminuição da complacência pulmonar e a alterações cardiovasculares concorrentes (Scott-Moncrieff, 2015).

2.9. Hipertensão arterial sistémica

A hipertensão está presente em 14 a 23% dos gatos na altura do diagnóstico de hipertiroidismo. Vinte e três por cento de gatos que são inicialmente normotensos vai desenvolver hipertensão após o tratamento do hipertiroidismo (Williams, Elliott & Syme, 2013b). Isto parece comprovar a necessidade de avaliar o estado hipertensivo do animal antes e depois da resolução do hipertiroidismo (Morrow, Adams, Elliott et al., 2009).

A hipertensão em gatos está associada a sinais oculares que incluem o descolamento da retina, hemorragias, edemas e degeneração que pode levar à cegueira. No entanto, a maior parte dos animais com hipertiroidismo não apresenta sinais óbvios de alterações oculares (Mooney, 2010).

As causas possíveis para o aumento da pressão arterial no hipertiroidismo são: uma combinação do estado hiperdinâmico do coração, da retenção de sódio, dos baixos níveis de vasodilatadores renais, da perda da autorregulação da pressão sanguínea glomerular e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Cunha et al., 2008). No entanto, van Hoek & Dammet (2008), demonstraram que não existiam alterações na pressão sanguínea de alguns gatos hipertensos após o tratamento. Isto sugere a existência de outros mecanismos, para além das alterações hemodinâmicas periféricas, envolvidos no efeito estimulante das hormonas tiróideias sobre a taxa de filtração glomerular. Sabe-se que a hipertensão está presente em, pelo menos, 19% dos gatos com doença renal crónica.

Como tal, o desenvolvimento de hipertensão no hipertiroidismo ou após o seu tratamento pode ser secundário a uma doença renal subjacente (Williams et al., 2013b).

A presença de hipertensão está correlacionada com diminuição do tempo de sobrevivência após o diagnóstico e tratamento do hipertiroidismo (Williams, Peak, Brodbelt, Elliott & Syme, 2010b).

2.10. Depressão ou apatia e anorexia

Aproximadamente 10% dos animais com hipertiroidismo pode exibir “hipertiroidismo apático” que é caracterizado por diminuição do apetite e letargia. Este facto pode tornar ainda mais difícil o diagnóstico, caso não se apresentem outros sinais evidentes da doença (Vaske et al., 2014). Contudo, nos dias de hoje, devido à precocidade de diagnóstico, estes sinais não são vistos frequentemente porque são compatíveis com um estadio da doença mais avançado (Mooney & Peterson, 2004).

2.11. Intolerância ao calor e ao stress

A intolerância ao calor é um sinal subtil que pode ser observado pelos donos. A maior parte dos gatos normais procuram o calor e locais ao sol para dormir. Os gatos hipertiroideus podem demonstrar o comportamento oposto e procurar locais mais frios para dormir como uma banheira ou azulejos frios. Para além disto, alguns destes animais também expressam alta intolerância a situações de *stress*, apresentando grande deterioração clínica, *stress* respiratório, fraqueza ou mesmo paragem cardíaca (Scott-Moncrieff, 2015).

3. Diagnóstico

O objetivo de uma avaliação de diagnóstico é confirmar o diagnóstico de hipertiroidismo, mas também identificar possíveis complicações do mesmo e determinar se existem possíveis doenças subjacentes que necessitem de tratamento ou que possam influenciar o tipo de tratamento escolhido para o hipertiroidismo em si (Scott-Moncrieff, 2015). O diagnóstico de hipertiroidismo deve ser feito com base nos sinais clínicos, no exame físico, nas alterações sanguíneas (Vaske et al., 2014) e na elevação da TT4 acima do intervalo de referência (Broome, 2006).

Apesar da lista de diagnósticos diferenciais ser extensa (tabela 2), as doenças mais comuns que devem ser consideradas incluem doença renal crónica, doenças gastrointestinais, doença cardíaca e diabetes *mellitus* (Scott-Moncrieff, 2015).

Tabela 2: Diagnósticos diferenciais de hipertireoidismo felino (adaptado de Scott-Moncrief, 2015).

Diagnóstico diferencial	Sinais clínicos comuns com hipertireoidismo
<u>Doença endócrina não tireóideia:</u> Diabetes <i>Mellitus</i> Hiperadrenocorticismo (raro) Diabetes Insipidus (raro) Acromegalia (incomum)	PP, PF, PU, PD PP, PF, PU, PD PP ligeira, PU, PD PF, PU, PD
<u>Doença renal</u>	PP, anorexia, PU, PD, ureia aumentada
<u>Doença cardíaca:</u> Cardiomiopatia hipertrófica Cardiomiopatia congestiva Arritmia idiopática	Stress respiratório, PP, taquicardia, sopro cardíaco, arritmia – ao raio-x, ecocardiografia e eletrocardiografia as alterações não são específicas de hipertireoidismo
<u>Doença gastrointestinal (GI):</u> Insuficiência pancreática exócrina Doença GI difusa: Inflamatória Neoplasia (incluindo linfossarcoma)	PP, PF, fezes volumosas com cheiro nauseabundo PP crônico, anorexia, vômito, diarreia
<u>Hepatopatia:</u> Inflamatória Neoplasia	Enzimas hepáticas aumentadas Enzimas hepáticas aumentadas
<u>Doença pulmonar</u>	Stress respiratório, taquipneia

Legenda: PP – perda de peso; PF – polifagia; PU – poliúria; PD – polidipsia

3.1. Hematologia

A hematologia é limitada no diagnóstico desta doença pois as alterações são, na sua maioria, ligeiras e clinicamente insignificantes. Aproximadamente 40% a 50% dos gatos com hipertireoidismo apresentam uma ligeira elevação do hematócrito e cerca de 20% desenvolvem macrocitose (Vaske et al., 2014). Estas alterações ocorrem devido a uma estimulação do sistema adrenérgico na medula óssea por hormonas da tireóide e a um aumento da produção de eritropoietina secundária que se dá como consequência do aumento do consumo de oxigénio (Mooney & Peterson, 2004).

Os corpos de Heinz são um achado comum e apesar dos gatos com corpos de Heinz terem tendência para ter um hematócrito mais baixo, a anemia é uma alteração rara no hipertiroidismo (Scott-Moncrieff, 2015).

O leucograma pode encontrar-se normal ou apresentar um leucograma de *stress* caracterizado por leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia (Scott-Moncrieff, 2015). Ocasionalmente pode ocorrer linfocitose e eosinofilia relacionadas com a falta de cortisol devido ao excesso da hormona tiróide (Mooney & Peterson, 2004).

3.2. Análises bioquímicas

3.2.1. Aumento das enzimas hepáticas

Aproximadamente 75% dos gatos têm a alanina aminotransferase (ALT) e a fosfatase alcalina (FAS) aumentadas de forma ligeira a moderada. No entanto, já se documentaram casos em que este aumento é dramático. Mais que 90% dos felinos mostram um aumento de, pelo menos, uma das enzimas hepáticas (Berent, Drobatz, Ziemer, Johnson & Ward, 2007). Este aumento pode dever-se ao efeito tóxico direto das hormonas tiróideas ou a outras causas como má nutrição, doença cardíaca congestiva, hipoxia hepática e infeções. Por este motivo, não pode ser feito um diagnóstico direto com base apenas no resultado destas análises. Deve sempre ser feito um diagnóstico diferencial com doença hepática (Mooney & Peterson, 2004).

3.2.2. Azotémia

A doença renal crónica é uma doença comum em animais geriátricos. Quase 30% dos gatos com idade superior a 15 anos são afetados (Reinsche, Graves & Schaeffer, 2007). De acordo com Williams et al. (2010b) cerca de 10% dos gatos hipertiroideos são azotémicos (definido aqui por aumento da creatinina) aquando do diagnóstico. No entanto entre 17% e 49% dos gatos com hipertiroidismo só desenvolvem azotémia após o tratamento (Williams, Elliott & Syme, 2010a). O aumento da ureia é encontrado num número ligeiramente maior de gatos hipertiroideos ao diagnóstico (10% a 20%). Como se sabe, o hipertiroidismo está associado a vasodilatação intrarrenal, ao aumento do ritmo cardíaco e à diminuição da resistência vascular periférica (van Hoek et al., 2009).

De acordo com Syme, citado por Scott-Moncrieff (2015), a ativação do SRAA, possivelmente devido a alterações β -adrenérgicas, está envolvida na alteração hemodinâmica renal. Estes fatores levam a um aumento do fluxo sanguíneo renal e, consequentemente, da taxa de filtração glomerular (TFG). A concentração de creatinina é inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular e no Homem sabe-se que está diminuída nestes casos, não só devido ao aumento da taxa de filtração glomerular, da *clearance* e secreção tubular de creatinina,

mas também por causa da perda de massa muscular. Isto pode explicar a baixa percentagem de animais azotêmicos aquando do diagnóstico, quando se sabe que a prevalência de doença renal crónica pré-existente em gatos hipertiroideos pode ser tão alta como 40% (van Hoek et al., 2009).

3.2.3. Hipocalcemia, hiperfosfatémia e aumento da paratormona

Cerca de 43% dos gatos hipertiroideos têm uma concentração elevada de fósforo e 27% uma diminuição da concentração de cálcio ionizado (Williams, Elliott & Syme, 2012). A causa destas alterações é desconhecida. Pensa-se que estas alterações são resultado do efeito das hormonas da tiróide sobre o crescimento ósseo e a excreção renal (Parker, Gilor & Chew, 2015). Segundo Williams et al. (2012), a hiperfosfatémia pode ser causada pela reabsorção renal e intestinal aumentadas ou pela libertação de fósforo aumentada, secundária à remodelação óssea. De acordo com os mesmos autores, a hipocalcémia poderá ser um efeito secundário da hiperfosfatémia. No entanto, um estudo recente estabeleceu uma relação entre a concentração de T4 e de cálcio ionizado. Isto parece sugerir que o aumento desta hormona pode causar alterações, diretas ou indiretas (por ex. alterações na reabsorção de cálcio no intestino ou rins), na concentração de cálcio ionizado (Williams, Elliott & Syme, 2013a).

Cerca de 57 a 77% dos gatos com hipertiroidismo têm também hiperparatiroidismo. A paratormona, secretada pelas glândulas paratiróides, é a hormona principal envolvida na regulação da concentração de cálcio, afetando a sua reabsorção tubular, a sua absorção intestinal mediada pelo calcitriol e a sua reabsorção óssea (Parker et al., 2015). O aumento da paratormona está presente em cerca de 75% dos gatos com hipertiroidismo. Para além das funções referidas, esta hormona é também responsável pela estimulação da produção de calcitriol e, conseqüentemente, o aumento da concentração desta vitamina pode ocorrer secundariamente ao aumento da hormona (Williams et al., 2013a). Geralmente, estas alterações normalizam após o tratamento do hipertiroidismo. Contudo, alguns animais com doença renal concomitante mostram um aumento persistente de paratormona devido a hiperparatiroidismo secundário renal (Williams et al., 2012).

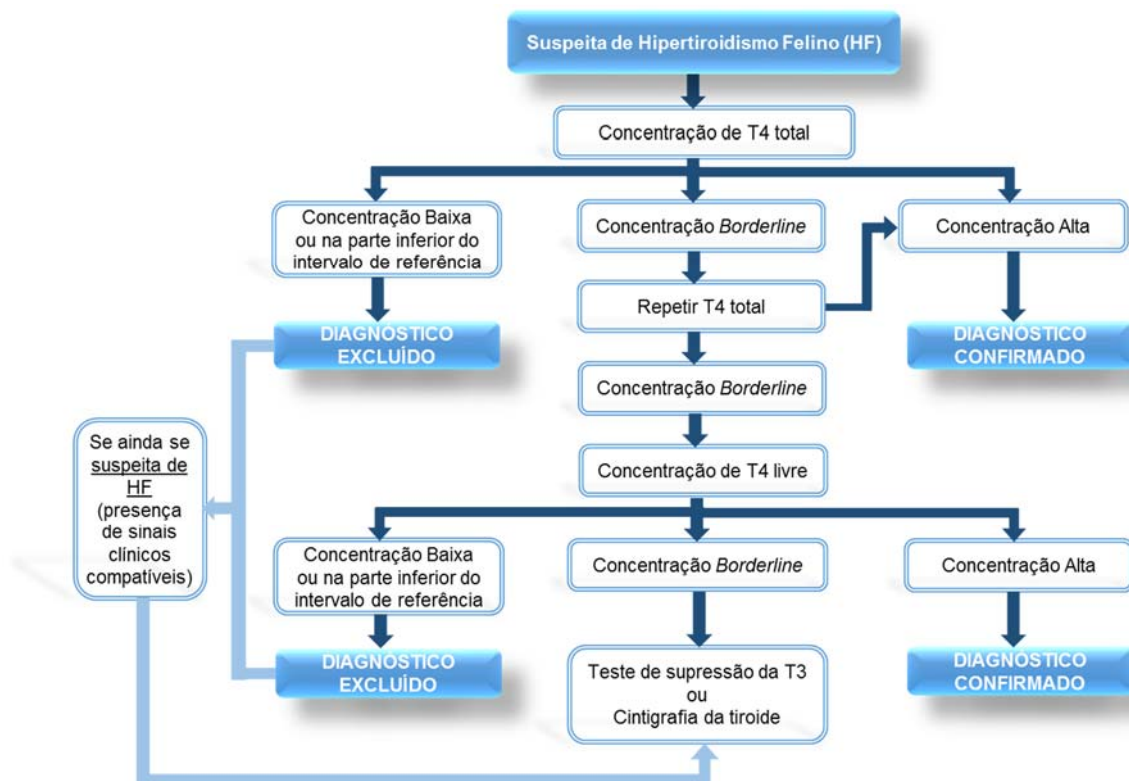
3.2.4. Outras alterações bioquímicas

Podem ainda encontrar-se outras alterações bioquímicas como um aumento ligeiro da concentração de glucose, provavelmente como resposta ao *stress* (Mooney & Peterson, 2004). Todavia, a maioria dos gatos com hipertiroidismo têm níveis de glucose normais. Se houver hiperglicémia persistente deve considerar-se a hipótese de diabetes *mellitus* concomitante (Scott-Moncrieff, 2015). A frutossamina é produzida por uma reação irreversível entre a glucose e as proteínas do plasma. A concentração desta enzima é inferior em gatos

hipertiroídeos do que em gatos saudáveis (Graham, Mooney & Murray, 1999). A síntese e, especialmente, a *clearance* do colesterol e dos triglicéridos estão aumentadas em casos de hipertiroísdimo, levando à diminuição ligeira de ambos (Scott-Moncrieff, 2015). No entanto, os níveis séricos de colesterol costumam estar dentro do intervalo de referência (Berent et al., 2007).

3.2.5. Concentração das hormonas da tiróide

Figura 3: Algoritmo de diagnóstico do hipertiroidismo felino (adaptado de Scott-Moncrieff, 2015)



3.2.5.1. Concentração de T4 total

Este teste é o mais utilizado para o diagnóstico de hipertiroidismo, uma vez que 90% destes animais apresentam uma concentração de T4 total elevada. No entanto, aproximadamente 10% dos casos podem apresentar níveis de T4 total dentro do intervalo de referência (Graves, 2011). Este fenómeno tem diversas explicações possíveis como:

- *Flutuações da T4 total:* em casos ligeiros ou precoces pode obter-se um resultado de T4 total dentro do intervalo de referência (normalmente na parte superior do mesmo) (Peterson, 2006a; Vaske et al., 2014). Nestes casos deve-se esperar 3 a 4 semanas e realizar um novo teste. Se dois resultados consecutivos estiverem dentro do intervalo

de referência e ainda existir suspeita de hipertireoidismo, pode realizar-se um teste de T4 livre (FT4) ou mesmo um teste de estimulação da TSH (Mooney & Peterson, 2004).

- *Supressão da T4 total devido a outra doença*: uma doença grave que não afete a tireóide como, por exemplo, a doença renal crônica, pode reduzir os níveis da T4 total apresentando assim um nível normal no teste sanguíneo (Langston & Reine, 2006).

3.2.5.2. Concentração de T4 livre

Apesar da concentração de T4 total ser um bom método de diagnóstico, há certos animais que podem parecer eutiróideus. A FT4 consiste em menos de 1% da concentração total circulante de T4 (Vaske et al., 2014) e permite um resultado mais fidedigno (Mooney & Peterson, 2004). Cerca de 95% dos gatos hipertiróideus com uma T4 total dentro dos limites de referência têm a concentração de T4 livre elevada (Peterson, 2006a). No entanto, esta técnica não é tão utilizada, principalmente devido ao seu custo elevado, mas também por não ser uma análise realizada em todos os laboratórios. Por outro lado, 12% dos gatos eutiróideus com outras doenças têm valores de T4 livre elevados. Por esta razão, o teste da FT4 não deve ser realizado isoladamente, mas sempre em associação com o teste da concentração de T4 total (Mooney & Peterson, 2004; Peterson, 2006a).

3.2.6. Testes de função da tireóide

Estes testes são utilizados para o diagnóstico definitivo do hipertireoidismo. Nos gatos, a T4 é a hormona principal segregada pela tireóide e apesar da T3 ser mais potente, é quase totalmente (60%) produzida fora da tireóide pela 5'-monodeiodinase da T4. Cerca de 99% da T4 está ligada a proteínas e apenas 0,1% é T4 livre. Normalmente, o controlo da produção destas hormonas é feito por *feedback* negativo da TRH pelo hipotálamo e da TSH pela hipófise anterior. Nos gatos hipertiróideus existe um aumento excessivo na produção destas hormonas devido a uma função anormal da tireóide. (Mooney & Peterson, 2004)

3.2.6.1. Teste de supressão da T3

O teste de supressão da T3 avalia a integridade do mecanismo de *feedback* através do qual as hormonas da tireóide regulam a função da glândula pituitária. Em animais saudáveis, a T3 exerce *feedback* negativo, ou seja, um efeito supressor sobre o hipotálamo e a hipófise anterior, levando à diminuição da produção de TRH e TSH, respetivamente. Como consequência, há também uma diminuição da produção de hormonas pelas glândulas da tireóide (Vaske et al., 2014). No hipertireoidismo, os gatos demonstram uma secreção autónoma de hormonas da tireóide. Como tal, a administração de T3 tem pouco ou nenhum efeito na

concentração de T4 uma vez que já se deu uma supressão crónica da secreção de TSH pela hipófise (Scott-Moncrieff, 2015). Assim, a administração de T3 em gatos hipertiróideus terá como resultado uma supressão da produção de T4 total inferior a 35%. Uma supressão igual ou superior a 50% exclui o diagnóstico de hipertiroidismo (Peterson, 2006a).

3.2.6.2. Teste resposta da hormona estimulante da tiróide (TSH)

O teste resposta da TSH não é muito utilizado por causa da baixa sensibilidade do mesmo em gatos (Scott-Moncrieff, 2015). Embora em gatos eutiroideus haja um aumento marcado na concentração de T4 total como resposta à administração da TSH bovina, em gatos hipertiroideus há pouca alteração da mesma (Campos, van Hoek, Peremans & Daminet, 2012). Isto pode ser devido ao facto de continuar a haver produção de hormonas da tiróide, independente do controlo pela TSH, ou porque a T4 já está a ser produzida ao nível máximo, com pouca capacidade de reserva.

O uso da TSH humana (hTSH) ainda está a ser testado, e apesar de ser mais cara parece ser uma boa alternativa para a TSH bovina (Mooney & Peterson, 2004). Contudo, como o seu uso ainda não foi testado no hipertiroidismo felino, atualmente este método é apenas utilizado para o hipotiroidismo canino (Vaske et al., 2014).

3.2.6.3. Teste de estimulação da hormona libertadora da tirotropina (TRH)

A TRH também avalia a integridade do mecanismo de *feedback* pituitária-tiróide. A TRH, libertada pelo hipotálamo, estimula a hipófise anterior a produzir TSH o que, por sua vez, estimula a secreção de hormonas tiróideas pela tiróide (Vaske et al., 2014). Esta hormona é menos cara e mais fácil de obter do que a TSH. O teste parece ser mais simples do que o teste de supressão da T3 porque é feito por via IV e não oral. No entanto, os efeitos adversos são numerosos e incluem salivação, vômito, taquipneia e defecação (Mooney & Peterson, 2004). Para além disso, os resultados são difíceis de interpretar, principalmente no que toca à distinção entre gatos eutiroideus com outra doença que cause o aumento das hormonas da tiróide e de gatos hipertiroideus com doença concomitante (Vaske et al., 2014).

Tabela 3: Protocolos para a realização de testes de função dinâmicos da tiróide (Mooney & Peterson, 2004)

Supressão da T3		Resposta TSH		Resposta TRH
Hormona	Triiodotironina	TSH bovina	TSH humana	TRH
Via	Oral	IV	IV	IV
Tempos	0 e 2 a 4h após última dose	0 e 6 a 8h	1 e 6-8 h	0 e 4 h
Estudo	T4 total	T4 total	T4 total	T4 total
Interpretação:				
Eutiroideu	- < 20nmol/l > 50% supressão	> 100% ↑	> 100% ↑	> 60% ↑
Hipertiroideu	- ≥ 20nmol/l ± <35% supressão	Mínimo/sem↑	N/a	< 50% ↑

3.3. Ecografia da tiróide

A ecografia da tiróide pode ser usada para avaliar a arquitetura da tiróide. A tiróide normal de um gato é fina, com uma forma fusiforme e com aproximadamente 15-25 mm de comprimento, de ecogenicidade uniforme e rodeada por uma cápsula fina hiperecótica (Vaske et al., 2014). A ecografia em gatos com hipertiroidismo mostra que a glândula tem um tamanho superior ao normal, com margens redondas, ecogenicidade não uniforme (com áreas hipoecogénicas/anecogénicas) e com a vascularidade aumentada (Barberet, Baeumlin, Taeymans, Duchateau, Peremans, van Hoek, Daminet & Saunders, 2010). Na maioria dos casos, há uma boa correlação entre a ecografia e a cintigrafia da tiróide na identificação de doença da tiróide, mas a ecografia não consegue identificar tecido etópico ou metastático (Scott-Moncrieff, 2015).

3.4. Cintigrafia da tiróide

A cintigrafia da tiróide é o exame padrão para a avaliação de um gato em que se suspeita de hipertiroidismo, pois fornece informações topográficas e funcionais da glândula. Contudo, devido à necessidade de equipamento especializado e a considerações sobre a segurança do uso de radionuclídeos, é uma técnica de uso limitado na medicina veterinária. Para além de ser utilizada para obter confirmação do diagnóstico de hipertiroidismo, pode também fornecer informações que ajudem na decisão da terapêutica a utilizar e é a melhor maneira de detetar metástases no caso da existência de um tumor maligno na tiróide. O radionuclídeo mais utilizado no diagnóstico imagiológico de hipertiroidismo é o pertecnetato radioativo

($^{99m}\text{TcO}_4^-$) (Lautenschlaeger, Hartmann, Sicken, Mohrs, Scholz, Neiger & Kramer, 2013 e Scott-Moncrieff, 2015).

Tabela 4: Indicações para a cintigrafia da tiróide em hipertiroidismo felino (adaptado de Daniel & Neelis, 2014)

1. Avaliação do estado funcional da tiróide
2. Determinação do envolvimento unilateral ou bilateral dos lobos da tiróide
3. Detecção e localização de tecido ectópico
4. Diferenciação entre doença benigna ou maligna da tiróide
5. Determinação da origem de uma massa cervical
6. Detecção de metástases
7. Avaliação da eficácia da terapia
8. Avaliação de tecido residual após tireóidectomia

A aparência normal da tiróide num gato é caracterizada pela distribuição uniforme do radionuclídeo em ambos os lobos, que possuem uma forma oval e alongada e são simétricos em tamanho e posição. As margens devem ser lisas e regulares e o tecido ectópico normalmente não é visto (Daniel & Neelis, 2014). O trabalho desenvolvido por Peterson & Broome (2014) estabeleceu, em animais normais, um intervalo de referência do rácio de concentração da tiróide para glândula salivar (Rt:s) entre os 0,5 e os 1,5 e do rácio de tiróide para atividade de fundo (Rt:f) entre os 1,6 e os 6,4. Em animais hipertiroideus, há uma maior captação de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e deve ser contabilizado o número e localização (Tabela 5) dos nódulos existentes de modo a determinar a gravidade da doença (unilateral, bilateral, benigna, maligna e/ou ectópica). Os resultados demonstraram que este teste de diagnóstico tem uma sensibilidade de 98,7% para Rt:s, de 96,1% para Rt:f e uma sensibilidade combinada de 99,3% (Peterson & Broome, 2014). Este exame permite a determinação da extensão do tecido anormal. Como já foi descrito anteriormente, os gatos hipertiroideus têm, normalmente, doença bilateral. Nestes casos, são detetadas ambas as tiróides com rácio superior (Rt:s e Rt:f) ao que é encontrado em animais normais. Nos animais com doença unilateral, observa-se uma única tiróide ativa, encontrando-se a contralateral atrofiada devido à supressão da TSH (Vaske et al., 2014). Num gato em que um dos lobos tem uma absorção do radionuclídeo superior ao normal e em que o lobo contralateral tem uma absorção normal ou diminuída (mas em que não há atrofia), ambos os lobos são considerados anormais (Daniel & Neelis, 2014). Os carcinomas da tiróide em animais são principalmente detetados na cintigrafia devido à área com maior volume de tecido da tiróide hiperfuncional, que pode estender-se até à entrada torácica ou formar metástases nos linfonodos regionais, ou pulmões. O padrão é normalmente heterogéneo, com um tumor irregular de margens espiculadas que sugere uma extensão para

além da cápsula da tiróide (Peterson & Broome, 2014). A extensão do tecido tiróideu pela entrada do tórax e até ao mediastino cranial pode ser explicada pela fraca ligação da tiróide à traqueia e tecidos adjacentes. Por este motivo recomenda-se que qualquer exame radiológico inclua esta zona (Lautenschlaeger et al., 2013).

Tabela 5: Distribuição da concentração do radionuclídeo pelo(s) tumor(es) em gatos hipertíroides, subdividido em 4 padrões principais (adaptado de Peterson & Broome, 2014)

Classificação da doença da tiróide	% Total	Distribuição homogénea de captação do ^{99m}TcO₄-	Distribuição heterogénea de captação do ^{99m}TcO₄-
Unilateral	32%	91 %	8.9 %
Bilateral e simétrica* ¹	12%	41,6 %	58,4 %
Bilateral e assimétrica* ²	51%	10,1 %	89,9 %
Multifocal* ³	3,8%	2,5 %	97,5 %
Não classificado	1,2%	36,4 %	63, 56 %

*¹ Bilateral simétrica – ambos os lobos de tamanho semelhante; *² Bilateral assimétrica – lobos de tamanhos diferentes; *³ Multifocal – Presença de tecido ectópico na região cervical e/ou torácica.

3.5. Radiografia torácica, ecocardiografia e electrocardiograma

As alterações radiográficas, ecocardiográficas e eletrocardiográficas no hipertíroidismo felino ocorrem devido ao efeito das hormonas da tiróide no sistema cardiovascular (Scott-Moncrieff, 2015). O hipertíroidismo está normalmente associado à hipertrofia concêntrica do coração. É possível visualizar a cardomegália em radiografias torácicas, em cerca de 26% a 40% dos gatos hipertíroides (Sangster, Panciera & Abbott, 2013). Em caso de doença cardíaca congestiva, pode observar-se um derrame pleural e um edema pulmonar associados.

Segundo Mooney & Peterson (2004), na ecocardiografia as alterações mais comuns são hipertrofia ventricular esquerda (aproximadamente 70% dos casos), dilatação atrial ou ventricular esquerda (70% e 45% dos casos respetivamente) e hipertrofia do septo interventricular (40% dos casos). Um estudo mais recente, por Sangster et al., 2013, refere como sintoma mais comum a hipertrofia da parede posterior do ventrículo esquerdo, ocorrendo esta alteração em aproximadamente 72% dos casos. Os mesmos autores, reportam outras alterações ecocardiográficas que incluem dilatação atrial esquerda em 50% dos animais, aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo em 47%, hipertrofia do septo interventricular em 40% dos gatos hipertíroides e aumento da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo em 22%. No entanto, menos de 10% destas alterações são clinicamente relevantes (Weichselbaum, Feeney & Jessen, 2005). Caso não haja doença

cardíaca primária, as alterações cardíacas desaparecem quando o hipertiroidismo é tratado (Mooney & Peterson, 2004).

A anomalia mais comum no electrocardiograma é a taquicardia sinusal, reportada em 34% dos casos (Sangster et al., 2013).

3.6. Urinálise

A urinálise não apresenta geralmente alterações, mas é útil na diferenciação de outras doenças com sinais clínicos semelhantes como a diabetes mellitus. A densidade urinária (DU) é variável (Mooney & Peterson, 2004). Mayer-Roenne, Goldstein & Erb (2006), reportaram uma incidência de 12% de infecção urinária bacteriana em gatos com hipertiroidismo. Glicosúria e densidade urinária baixa aparecem raramente e não parece haver uma ligação destes parâmetros com a existência de infecção urinária. Foi encontrada proteinúria num terço destes animais que pode, possivelmente, ser atribuída à hipertensão e ao aumento da taxa de filtração glomerular.

4. Hipertiroidismo e doenças concomitantes

4.1. Hipertiroidismo e doença renal crónica

O hipertiroidismo e a doença renal crónica são doenças comuns em gatos geriátricos. Aproximadamente 10% dos gatos hipertiroides apresentam-se azotémicos aquando do diagnóstico e outros 17% a 49% tornam-se azotémicos até 6 meses após o tratamento (Williams, Elliott & Syme, 2014). A prevalência da doença renal crónica aumenta com a idade, estando presente em 7,7% dos gatos com idade superior a 10 anos (Langston & Reine, 2006) e em 31% dos gatos com idade superior a 15 anos (Williams et al., 2010b).

Um excesso de hormonas da tiróide leva ao aumento do ritmo cardíaco (devido aos seus efeitos cronotrópicos e inotrópico positivos) e à diminuição da resistência vascular periférica o que por sua vez resulta num aumento da taxa de filtração glomerular no rim (Daminet, Kooistra, Fracassi, Graham, Hibbert, Lloret, Mooney, Neiger, Rosenberg, Syme, Villard & Williams, 2013). Por outro lado, este efeito é intensificado pelos mecanismos autorregulatórios do rim, que em resposta ao aumento da reabsorção de cloro e sódio nos túbulos, aumentam ainda mais a taxa de filtração glomerular (van Hoek & Daminet, 2008). Todas estas alterações fazem com que exista uma maior diluição do soluto renal e consequentemente da creatinina circulante, mascarando a possível presença de uma doença renal concomitante (Namba et al., 2014). Em contrapartida, a doença renal crónica pode levar à diminuição da concentração da concentração de T4 total. Em casos de hipertiroidismo ligeiro isto pode levar à incapacidade de chegar a um diagnóstico, uma vez que os sinais clínicos podem ser semelhantes. Deve repetir-se a TT4, 3 a 4 semanas depois, em combinação com FT4. Só se estes resultados forem negativos para o hipertiroidismo é que se deve proceder a outro tipo de avaliação, como o teste de supressão da T3.

4.2. Hipertiroidismo e doença cardíaca

Como já foi referido, as alterações cardiovasculares são comuns como consequência das ações diretas das hormonas da tiróide sobre o coração e indiretas sobre o sistema nervoso adrenérgico, o que leva à alteração da função dos tecidos periféricos (Oliveira, Borlini, Santos, Monteiro, Costa, Filho, Sobrilho & Costa, 2010). As hormonas da tiróide causam vasodilatação, aumento do volume sanguíneo e aumentam a contratilidade do miocárdio. Pode também desenvolver-se hipertensão antes ou depois do tratamento do hipertiroidismo, sendo necessária uma monitorização contínua da pressão sanguínea sistémica (Sangster et al., 2013). O coração vai compensar estas alterações através de dilatação cardíaca e hipertrofia (Scott-Moncrieff, 2015).

Normalmente, o hipertiroidismo está associado a uma forma de cardiomiopatia hipertrófica que se desenvolve numa doença cardíaca sem anomalias miocárdicas subjacentes. É menos comum desenvolver-se uma cardiomiopatia dilatada (Mooney, 2010). Estas cardiomiopatias são geralmente reversíveis se o hipertiroidismo for tratado a tempo. Contudo, se já existirem alterações a nível estrutural ou se houver uma doença cardíaca primária concomitante, a cardiomiopatia pode persistir ou mesmo piorar após o tratamento (Mooney & Peterson, 2004). Nem sempre é possível estabelecer uma relação direta entre estas alterações e o hipertiroidismo, uma vez que em alguns gatos estas se resolvem após o tratamento e noutros não. Não é claro se as alterações que se mantêm após a resolução do hipertiroidismo são o resultado do mesmo ou de uma doença cardíaca primária (Sangster, Pancieira, Abbott, Zimmerman & Lantis, 2014). Independentemente da causa, é necessária uma avaliação rigorosa do coração, principalmente no tratamento cirúrgico, uma vez que animais com alterações cardíacas estão em maior risco durante a anestesia e recuperação. Deve ser instituída terapêutica médica específica para o coração e para a tiróide antes do procedimento ser realizado (Flanders, 1999).

É necessário um método acessível para fazer a distinção entre a cardiomiopatia tireotóxica e a doença cardíaca primária, antes de se iniciar o tratamento para o hipertiroidismo. A ecocardiografia é um método de avaliação imagiológico que permite observar as modificações no coração. No entanto, uma miocardiopatia tireotóxica pode levar a alterações ecocardiográficas semelhantes às da doença cardíaca primária (Sangster et al., 2014). A avaliação da concentração plasmática de biomarcadores cardíacos como a troponina cardíaca I (cTnI) libertada do citosol de cardiomiócitos danificados e do péptido natriurético BNP (NT-proBNP), libertado como resposta ao estiramento do miocárdio pode ajudar na distinção acima referida (Sangster et al., 2014). A cTnI é um indicador sensível, não específico de dano celular no miocárdio. Cerca de 50% dos gatos hipertiroideus têm níveis séricos cTnI detetáveis e têm também uma concentração de T4 superior ao daqueles em que a cTnI não é detetável. Isto parece sugerir que, em gatos hipertiróideus, o excesso de hormonas da tiróide induz danos suficientes no miocárdio para aumentar os níveis de cTnI (Connolly, Guitian, Boswood & Neiger, 2005). O NT-proBNP é um marcador específico e sensível que tem sido utilizado para efetuar a distinção entre animais saudáveis e com doença cardíaca oculta e ainda para diferenciar causas cardíacas de não cardíacas em situações de dispneia. No entanto, um aumento na concentração de NT-proBNP pode ser, parcialmente ou completamente, devido aos efeitos diretos ou indiretos da tiróide em vez de por doença cardíaca primária (Menaut, Connolly, Pace, Fuentes, Elliott & Syme, 2012). Ademais, de acordo com Sangster et al. (2014), 62% dos gatos com hipertiroidismo demonstravam um aumento no NT-proBNP, cTnI ou ambos, apesar de terem sido classificados como normais na altura da ecografia. Tanto a cTnI como o NT-proBNP, na ausência de doença cardíaca primária, decrescem significativamente após o restabelecimento do estado eutiróideu, o que

parece demonstrar que estas alterações cardíacas são, em grande parte, reversíveis (Connolly et al., 2005 e Menaut et al., 2012). Isto parece sugerir um efeito direto do hipertireoidismo na concentração destes marcadores. Todavia, esta avaliação não facilitou a diferenciação de gatos com cardiomiopatia hipertrófica primária dos com cardiomiopatia tireotóxica estabelecendo a necessidade de uma nova avaliação destes marcadores após a resolução do hipertireoidismo (Sangster et al., 2014).

5. Tratamento

O tratamento tem como objetivo a diminuição dos níveis das hormonas, através da destruição do tecido anormal funcional da tiróide (Mooney & Peterson, 2004). Os tipos de tratamento disponíveis incluem a terapêutica de manejo, ou seja, não curativa, como o tratamento médico ou o manejo dietético e a terapêutica curativa que inclui a realização de cirurgia (tiróidectomia) ou o tratamento com radioterapia (Daminet et al., 2013).

A escolha do tipo de tratamento deve depender inteiramente de cada animal e ter em conta diversos fatores como a gravidade da tiroxicose clínica, a presença ou ausência de doenças concomitantes, a idade do gato, o acesso aos tipos de tratamento, o cumprimento do tratamento pelo proprietário, as possíveis complicações do tratamento e o seu custo (Mooney & Peterson, 2004 e Scott-Moncrieff, 2012). Na tabela 6 pode ver-se uma lista completa de vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de tratamento.

Figura 4: Algoritmo para a escolha de um tratamento em gatos com hipertireoidismo, enfatizando os potenciais efeitos negativos da terapia na doença renal crónica (adaptado de Scott-Moncrieff, 2015)

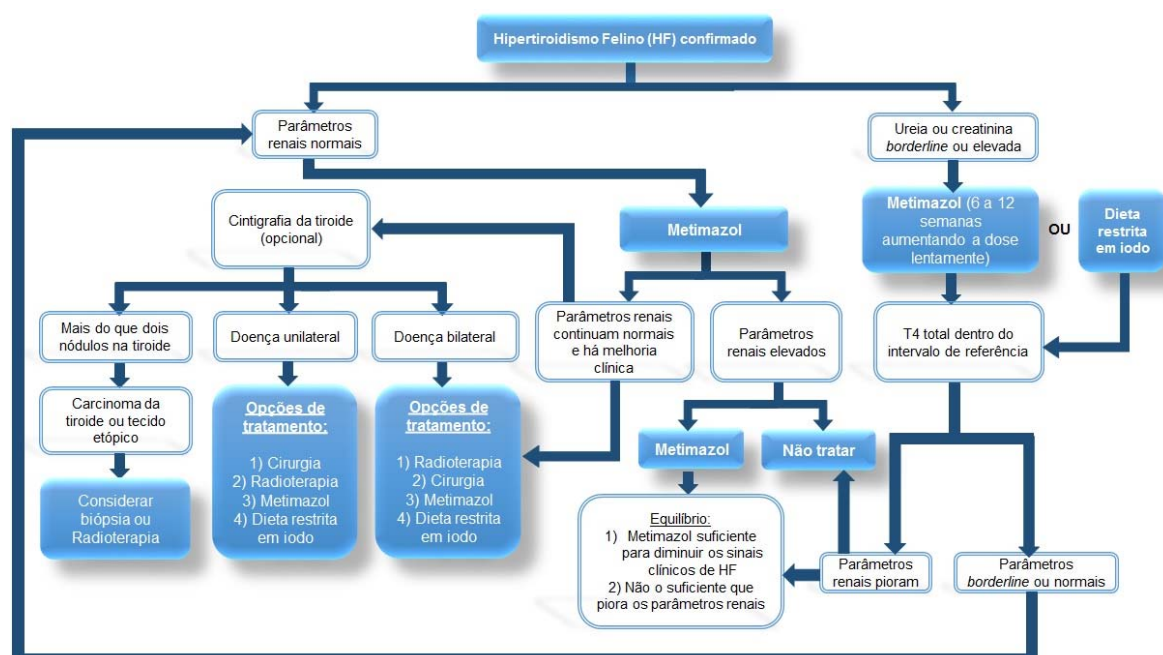


Tabela 6: Vantagens e desvantagens dos diferentes tratamentos para o hipertireoidismo felino (adaptado de Peterson, 2006b; Daminet et al., 2013 e Scott-Moncrieff, 2015)

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
<u>Medicamentos anti-tiróideus</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normalmente corrige a tirotoxicose 2. Tratamento barato 3. Comprimido pequeno 4. Sem anestesia, cirurgia ou hospitalização 5. Sem instalações especializadas 6. Efeitos na TFG reversíveis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efeitos secundários da medicação: <ol style="list-style-type: none"> a. Anorexia e vômito b. Depressão/letargia c. Trombocitopenia d. Granulocitopenia e. Hepatopatia 2. Requer administração SID ou BID para o resto da vida do animal 3. Hipotireoidismo iatrogénico (reversível) 4. Tratamento não curativo
<u>Radioterapia</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normalmente corrige a tirotoxicose 2. Requer apenas um tratamento para a maioria dos animais (sem comprimidos) 3. Sem anestesia ou cirurgia 4. Redução rápida da concentração de hormonas da tiróide 5. Tratamento curativo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Necessita de instalações sofisticadas 2. Exposição dos donos e da equipa médica a radiação 3. Necessidade de hospitalização após o tratamento para diminuir risco de exposição a radiação 4. Hipotireoidismo iatrogénico é possível 5. Pode ser necessário um segundo tratamento em 2% a 5% dos casos, normalmente 3 ou mais anos depois 6. Tratamento irreversível
<u>Cirurgia</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normalmente corrige a tirotoxicose 2. Sem equipamento especializado 3. Tiróide facilmente acessível 4. Relativamente barata 5. Redução rápida da concentração de hormonas da tiróide 6. Tratamento curativo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risco da anestesia em animais geriátricos 2. A anestesia pode fazer descompensação de doenças concomitantes 3. Hipoparatiroidismo e hipotireoidismo iatrogénico 4. Risco de complicações pós-operatórias 5. Risco de não remoção de todo o tecido hiperplásico (incluindo tecido ectópico) 6. Efeitos na TFG irreversíveis

Continuação da Tabela 6

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
<u>Dieta com restrição de iodo</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normalmente corrige a tirotoxicose 2. Tratamento barato 3. Sem anestesia, cirurgia ou hospitalização 4. Sem instalações especializadas 5. Efeitos na TFG reversíveis 6. Menos <i>stressante</i> do que a administração de comprimidos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O gato apenas pode comer esta dieta 2. Dificuldade em restringir a dieta em casas com mais do que um gato 3. Gatos com acesso ao exterior podem ter acesso a outras fontes de iodo 4. Não é palatável para todos os gatos 5. Tratamento não curativo 6. Complicações a longo prazo de uma dieta com restrição em iodo são desconhecidas

Legenda: TFG – taxa de filtração glomerular; SID – uma vez ao dia; BID – duas vezes ao dia

5.1. Tratamento médico

O tratamento médico é uma opção viável para a manutenção da doença a longo prazo ou para a estabilização dos animais antes da cirurgia (Daminet et al., 2013). Apesar de não ser uma terapêutica curativa e de ser necessária a administração diária para o resto da vida do animal, continua a ser a opção mais utilizada (Scott-Moncrieff, 2015).

Pode ser usado como terapêutica pré-operatória a curto prazo. Quanto o animal atinge o estado eutiroides pode-se então seguir para cirurgia. Caso o eutiroidismo não seja atingido, deve considerar-se alterar a frequência ou dosagem do medicamento até se obter o resultado pretendido (Mooney & Peterson, 2004). O propósito desta terapêutica é reduzir o risco de complicações cardíacas e metabólicas associadas ao hipertiroidismo (Daminet et al., 2013).

5.1.1. Medicamento anti-tiróideus

Estes medicamentos são compostos tioureileno que interferem com a síntese de hormonas da tiróide pela inibição da atividade da peroxidase da tiróide, pela inibição da iodização do tirosil em tiroglobulina e pela inibição do acoplamento das iodo-tironinas que formam a T3 e T4. No entanto, não têm efeito na captação de iodo e não interferem com a metabolização da T4 em T3 (British Small Animal veterinary Association, 2011). Quando administrados oralmente, estes medicamentos são rapidamente absorvidos (Scott-Moncrieff, 2015).

5.1.1.1. Metimazol

O metimazol é normalmente administrado via oral, mas também pode ser usado por via transdérmica através da sua administração na pavilhão auricular (Mooney & Peterson, 2004). Este é concentrado na glândula tiróide, onde efetua o bloqueio da peroxidase da tiróide e inibe assim a síntese das hormonas da tiróide (Daminet et al., 2013). No entanto, não interfere com a sua conjugação ou com a libertação do iodo (Mooney & Peterson, 2004). Apesar de, nos gatos, o tempo de semivida plasmático do metimazol ser de 1,4 a 10 horas, como este é concentrado na tiróide e a sua metabolização é lenta a duração dos efeitos biológicos é muito mais elevada que o seu tempo de semivida plasmático (Scott-Moncrieff, 2015). A dose inicial recomendada para o metimazol por via oral é de 1,25 a 2,5 mg BID, independentemente do peso e concentração de T4 inicial do animal. Esta dose é baseada num estudo em que 79% dos gatos atingiram o estado eutiroides 3 semanas após o início do tratamento (Daminet et al., 2013). Esta terapêutica provoca efeitos adversos em cerca de 18% dos animais, incluindo vômito, anorexia e depressão, assim como alopecia autoinduzida do focinho ou pescoço, discrasia sanguínea e hepatopatia. Caso apenas existam efeitos adversos ligeiros, como o vômito, pode tentar-se um ajustamento da dose. Por outro lado, se o animal desenvolver discrasias sanguíneas (leucopenia grave, anemia e/ou trombocitopenia) ou hepatopatia, o medicamento deve ser suspenso (Vaske et al., 2014).

O metimazol transdérmico é dispensado em seringas e a sua formulação pode ter várias concentrações (2,5 ou 5 mg/0,1 mL). O gel é aplicado no pavilhão auricular, sendo alternada a aplicação entre os dois ouvidos (Scott-Moncrieff, 2015). A dose inicial recomendada é de 2,5 SID a 5 mg BID (Boretti, Sieber-Ruckstuhl, Schäfer, Baumgartner, Riond, Hofmann-Lehmann & Reusch, 2013). Hill, Giese, Kingsbury, Lopez-Villalobos, Bridges & Chambers, (2011) relatam que a nova formulação de metimazol transdérmico num veículo lipofílico é segura e eficaz, e que a administração deste produto SID é tão eficaz como a administração de carbimazol oral BID. Para além disso, esta formulação é mais fácil de aplicar para os donos porque os gatos toleram melhor a administração dérmica do que a oral. Para além disto, estão reportados menos efeitos adversos, mas pode ocorrer irritação cutânea no local de administração. Os sinais adversos, principalmente os gastrointestinais, são também significativamente menores, ocorrendo apenas alguns casos de vômito que podem ser resolvidos através do ajustamento da dose (Hill et al., 2011).

Apesar de se saber que não interfere com a absorção do iodo pela tiróide, a sua administração afeta a meia-vida do iodo radioativo e como tal não é recomendado o seu uso em conjugação com radioterapia. (Mooney & Peterson, 2004).

Foi compilada na Tabela 7, uma lista dos sinais adversos mais comuns do metimazol.

Tabela 7: Efeitos adversos do metimazol oral e transdérmico (adaptado de Daminet et al., 2013).

Efeitos adversos	Metimazol	Prevalência (%)	Tempo de ocorrência após início do tratamento
<u>Efeitos adversos que não põem em risco a vida do animal</u>			
Sinais gastrointestinais (GI) ou letargia	MO	Vômito, náusea - 9,3 %; Sinais GI não específicos - 23%; Anorexia - 8,9%; Letargia - 10,5%	7 a 60 dias Primeiras 4 semanas 1 a 78 dias 1 a 60 dias
	MT	3,7%	Primeiras 4 semanas
	MT	----	----
Anticorpo antinuclear (ANA)	MO	23%	10 a 870 dias
	MT	----	----
Alterações hematológicas ligeiras *1	MO	16,4%	10 a 490 dias
	MT	----	----
Alt. dermatológicas *2	MO	4%	6 a 60 dias
	MT	8%	Primeiras 4 semanas
Linfoadenopatia periférica generalizada	MO	Raro	Primeiras 2 semanas
<u>Efeitos adversos que podem pôr em risco a vida do animal</u>			
Hepatopatia (icterícia, anorexia)	MO	2.6%	15 a 60 dias
	MT	4%	14 dias
Discrasias sanguíneas*3	MO	2,5%	15 a 50 dias
	MT	----	----
Trombocitopenia grave (<75 x 10 ⁹ /L)	MO	2,8%	14 a 90 dias
	MT	8%	14 a 28 dias
Agranulocitose	MO	2,7%	26 a 95 dias
	MT	5% a 7%	Primeiras 4 semanas

Tabela 7 (continuação)

Efeitos adversos	Medicamento	Prevalência (%)	Tempo de ocorrência após início do tratamento
Miastenia grave adquirida	MO	Raro	60 a 120 dias
	MT		10 semanas
Anemia (e anemia aplástica)	MO	Raro	Após 3 anos de tratamento
	MT		----

Legenda: MO – metimazol (vial oral); MT – metimazol (vial transdérmica);

*¹ Leucopenia, eosinofilia e/ou linfocitose; *² Escoriações facial e/ou do pescoço, eritema grave, prurido; *³ Epistaxes, hemorragia oral, tempo de coagulação aumentado;

5.1.1.1.1. Monitorização e ajustamentos de dose no tratamento com metimazol

O objectivo da terapêutica é manter os níveis da concentração de T4 total na parte inferior do intervalo de referência (Mooney & Peterson, 2004). A monitorização do tratamento deve ser feita 2 a 3 semanas após o início da terapêutica e 2 a 3 semanas após cada ajustamento de dose. Caso o animal se encontre hipertiróideu ou hipotiróideu, deve ser feito um ajustamento da dose, aumentando ou reduzindo em 2,5 mg/dia, respetivamente, até o eutiroidismo ser atingido. É realizada uma avaliação 3 meses após o gato atingir o estado eutiróideu e, a partir daí, a cada 6 meses (Daminet et al., 2013). De acordo com Rutland, Nachreiner & Kruger (2009), na administração de metimazol oral, não existe relação entre os níveis de T4 total e o tempo decorrido após a administração de metimazol e, como tal, o momento da colheita do sangue é irrelevante. No caso do metimazol transdérmico, os resultados são semelhantes, havendo supressão da concentração de T4 total durante, pelo menos, 24 horas (Borreti et al., 2013). Os valores de ALT e ALP decrescem progressivamente até o animal atingir o estado eutiróideu (Berent et al., 2007). Após 20 semanas de tratamento com metimazol, 25% dos gatos têm valores de ALT dentro do intervalo de referência (Daminet et al., 2013). Contudo, caso exista uma hepatopatia concomitante, estes valores não irão decrescer (Mooney & Peterson, 2004).

5.1.1.2. Carbimazol

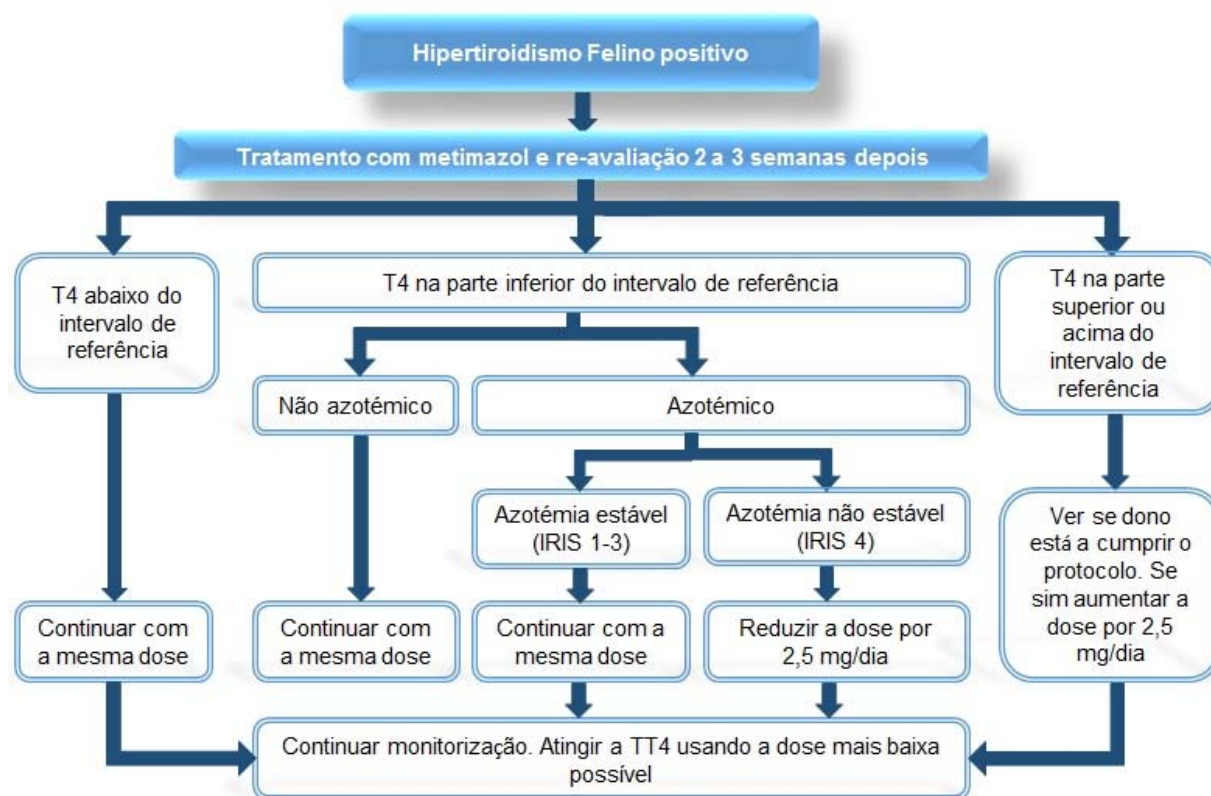
O carbimazol é um precursor do metimazol. Após a sua administração oral, o carbimazol é imediatamente convertido para uma porção equimolar de metimazol (Daminet et al., 2013; Vaske et al., 2014). Esta conversão não é proporcional, pois as concentrações de metimazol obtidas após a conversão do carbimazol são menores do que se fosse administrado o metimazol diretamente. A dose inicial recomendada é de 5 mg BID ou TID (Scott-Moncrieff, 2015). Numa nova formulação de carbimazol, de liberação controlada, a dose inicial recomendada para atingir o eutiroidismo, foi de 10 a 15 mg SID (Frénais, Rosenberg, Burgaud & Horspool, 2009). Tendo em conta os seus respetivos pesos moleculares, 5 mg de carbimazol são equivalentes a 3 mg de metimazol (Daminet et al., 2013). Apesar disto, a sua eficácia é muito semelhante e estão reportados menos efeitos adversos (Mooney & Peterson, 2004). Uma lista da prevalência de efeitos adversos do carbimazol pode ser encontrada na tabela 8.

Tabela 8: Efeitos adversos do carbimazol oral (adaptado de Daminet et al., 2013)

Efeitos adversos	Prevalência	Tempo de ocorrência após o início do tratamento
<u>Efeitos adversos que não põem em risco a vida do animal</u>		
Sinais gastrointestinais (GI) ou letargia* ¹	5% a 33%	14 a 21 dias
Linfadenopatia periférica	2,3%	----
Alt. hematológicas ligeiras* ²	34,9%	Até 14 dias
Alt. Dermatológicas * ³	11,6%	Até 14 dias
<u>Efeitos adversos que podem pôr em risco a vida do animal</u>		
Hepatopatia * ⁴	4,5%	----
<u>Outros</u>		
Perda de peso, dispneia/taquipneia, desorientação, agressividade, febre, polidipsia	20,5%	----

Legenda: *¹ Vômito, diarreia/fezes moles, inapetência, letargia; *² Leucopenia, eosinofilia, linfopenia, trombocitose, neutrofilia, linfocitose, leucocitose; *³ Escoriações faciais e do pescoço, prurido, outras; *⁴ ALT aumentada, hepatomegalia à palpação.

Figura 5: Algoritmo de gestão do tratamento médico do hipertireoidismo nos gatos (adaptado de poster de Felimazole®, 2015)



Legenda: IRIS – International Renal Interest Society (Estadiamento e Sub-estadiamento descritos no Anexo 1)

5.1.1.3. Propiltiouracilo

Atualmente o propiltiouracilo não é recomendado devido à alta incidência de efeitos adversos graves, especialmente anemia hemolítica e trombocitopenia grave (Srivastava, Srivastava, Srivastava, & Sinha, 2012).

5.1.2. Medicamentos alternativos

Caso ocorram reações adversas, deve-se parar o medicamento anti-tiróideu e recorrer a uma terapia diferente. Nestes casos, a terapêutica deve ser de curta duração, e anteceder um tratamento definitivo como, por exemplo, a cirurgia (Mooney & Peterson, 2004).

5.1.2.1. β -adrenérgicos – Propanolol e atenolol

No caso de hipertensão associada ao hipertireoidismo, os fármacos β -adrenérgicos são úteis no controlo da taquicardia e no bloqueio de efeitos adicionais provocados pelo excesso de hormonas da tiróide no sistema cardiovascular (Henik, Stepien, Wenholz & Dolson, 2008).

O propranolol tem o potencial benefício de reduzir a conversão de T4 em T3 (Sangster et al., 2013). No entanto, sendo um β -adrenérgico não seletivo, pode exacerbar a broncoconstrição e, como tal, não está recomendado para animais com diagnóstico prévio de asma ou de doença cardíaca congestiva (Mooney & Peterson, 2004).

O atenolol é um β -adrenérgico seletivo e pode ser particularmente útil para controle de hiperatividade, taquiarritmias (Trepanier, 2006) e na diminuição da pressão sanguínea sistêmica (PSS). No entanto, apesar do atenolol ser um fármaco efetivo no tratamento da taquicardia, não é suficiente o seu uso como agente anti-hipertensivo isolado. A adição de outro agente anti-hipertensivo, como a amlodipina, pode ser necessário para controlar a hipertensão associada ao hipertireoidismo (Henik et al., 2008).

5.1.2.2. Amlodipina

A amlodipina é um antagonista dos canais de cálcio e tem sido considerado o medicamento de eleição para o tratamento de hipertensão em gatos devido à sua eficácia, dosagem diária única e baixa incidência de efeitos secundários (Henik et al., 2008). A sua ação é predominantemente sobre a vasculatura arteriolar periférica causando vasodilatação e reduzindo a pós-carga cardíaca. (Tissier, Perrot, & Enriquez, 2005).

5.1.2.3. Iodo estável

As doses altas deste medicamento diminuem a síntese e libertação de hormonas da tiróide. No entanto, é um medicamento inconsistente, com uma semivida curta e com inúmeras reações adversas como a salivação excessiva e a anorexia parcial. Por estas razões não é normalmente utilizado isoladamente, mas em associação com um bloqueador β -adrenérgico para terapia pré-operatória (Mooney & Peterson, 2004).

5.1.2.4. Iopodato e ácido iopanóico

O iopodato e o ácido iopanóico são compostos iodados de alta osmolalidade normalmente usados como agentes colecistográficos orais. Estas substâncias estão indicadas para uso em gatos que apresentam efeitos adversos ao uso de metimazol (Gallagher & Panciera, 2008). A alteração da concentração de hormonas da tiróide é principalmente devida à inibição da conversão de T4 em T3. No entanto, o efeito destes compostos é transitório e parece ser ineficaz como terapia a longo prazo. Por outro lado, como se consegue estabilização de alguns animais nas primeiras 2 a 4 semanas da terapia é possível que possa ser utilizado como tratamento pré-operatório (Gallagher & Panciera, 2011).

5.1.2.5. Glucocorticóides

Os glucocorticóides influenciam o metabolismo periférico das hormonas da tiróide e inibem a secreção de TSH. O seu efeito é dose-dependente. Enquanto administração em doses imunossupressoras causa uma diminuição rápida de TT4, FT4 e T3, há pouca alteração na concentração de TSH (Scott-Moncrieff, 2012).

5.2. Tratamento cirúrgico – Tiróidectomia

5.2.1. Maneio pré-cirúrgico e anestesia

Os gatos com hipertiroidismo estão em maior risco de ter efeitos adversos à anestesia do que animais eutiroides. Como tal em primeiro lugar, deve ser feita uma avaliação exaustiva do animal que pode revelar alterações cardíacas como taquicardia, ritmo de galope, cardiomegália ou sopro cardíaco (Naan, Kirpensteijn, Kooistra & Peeters, 2006). Os animais gravemente afetados precisam de ser tratados com drogas anti-tiróideas durante 7 a 10 dias antes da cirurgia (Birchard, 2006). O hipertiroidismo leva a contrações fortes do miocárdio e a um maior consumo de oxigénio, o que introduz um risco mais acentuado de hipoxia. Por conseguinte, durante a anestesia a saturação de oxigénio deve ser monitorizada por oxímetro de pulso e mantida a um nível igual ou superior a 95% (Thornley, 2013). Caso estejamos perante doença renal concomitante, hipocaliémia ou azotémia deve ser feita uma fluidoterapia antes, durante e após a cirurgia (Fossum, 2002).

A anestesia deve ser escolhida de acordo com o estado geral do animal. Os anestéticos que estimulam atividade adrenérgica devem ser evitados porque podem levar a taquicardia e arritmia. Os agentes colinérgicos, como a atropina, também devem ser evitados porque causam taquicardia sinusal e intensificam as arritmias cardíacas induzidas pela anestesia (Scott-Moncrieff, 2015). Os protocolos mais comuns estão descritos na tabela 9.

Tabela 9: Protocolos anestésicos mais usados na tiróidectomia

Pré-medicação	Indução	Manutenção	Referência
Butorfanol (0,2 mg/kg)	Diazepam + etomidato	Isoflurano	Fossum, 2002
Butorfanol (0,2 mg/kg)	Isoflurano		
Nenhuma ou medetomidina	Isoflurano	Isoflurano	Naan et al., 2006
Butorfanol (0,2 mg/kg)	Isoflurano	Isoflurano	Scott-Moncrieff, 2015
Com ou sem butorfanol	Propofol IV (3 a 6 mg/kg)		

5.2.2. Posição e preparação do animal

Na preparação cirúrgica deve ser feita tricotomia da região cervical ventral desde o ângulo da mandíbula até 4 cm após a entrada torácica. A cirurgia é feita com o animal em decúbito dorsal, com os membros posteriores puxados caudalmente e a cabeça e o pescoço em hiperextensão (Tobias, 2010).

5.2.3. Técnica cirúrgica

O acesso às glândulas da tiróide é ventral, feito pela linha mediana cervical. Existem diversas técnicas que podem ser utilizadas, algumas que preservam a cápsula (dissecção intracapsular) e outras que permitem a ressecção da cápsula (dissecção extracapsular) (Birchard, 2006). A técnica extracapsular é realizada, mais frequentemente, em cães com carcinoma da tiróide, em que não se tenta poupar as paratiróides. A técnica intracapsular é uma modificação da técnica extracapsular, criada para cirurgia em gatos com hipertiroidismo, com o propósito de tentar poupar as paratiróides (Fossum, 2002).

5.2.3.1. Envolvimento unilateral vs bilateral da tiróide

Em 70% dos casos ocorre envolvimento bilateral dos lobos da tiróide. No entanto, em alguns casos o envolvimento bilateral acontece em tempos distintos. A decisão de realizar tireoidectomia unilateral ou bilateral é normalmente feita durante a cirurgia após a observação dos lobos da tiróide. Esta observação pode ser realizada previamente, através da cintigrafia da tiróide. Nos casos unilaterais há normalmente uma atrofia contralateral em relação ao lobo da tiróide afetado. No entanto, devido aos custos deste procedimento a decisão é frequentemente feita no momento de cirurgia. (Mooney & Peterson, 2004)

A escolha da técnica é indiferente se a remoção for unilateral porque pelo menos uma das paratiróides é mantida mesmo que a outra seja inadvertidamente removida (Mooney & Peterson, 2004). No entanto, Birchard (2006) e Tobias (2010), recomendam a técnica extracapsular para remoção unilateral, devido à baixa prevalência de recorrência. Na tireoidectomia bilateral deve-se considerar cuidadosamente a escolha da técnica a utilizar.

5.2.3.2. Tireoidectomia intracapsular vs extracapsular

Existem duas técnicas cirúrgicas descritas para a resolução do hipertiroidismo felino. Ambas foram modificadas para aumentar a taxa de sucesso e para preservar o tecido paratiróideu (Scott-Moncrieff, 2015). A técnica intracapsular consiste na incisão da cápsula da tiróide e na

dissecção romba dos lobos da tiróide, deixando a cápsula intacta, de modo a permitir a preservação do fluxo sanguíneo à glândula paratiróide cranial. Contudo, esta técnica está associada a uma alta taxa de recorrência devido ao desenvolvimento do tecido tiróideu remanescente que fica aderente à cápsula (Mooney & Peterson, 2004). A técnica extracapsular foi a primeira técnica recomendada para tratamento do hipertireoidismo (Flanders, 1999) e envolve a remoção da tiróide e da sua cápsula com ligadura da artéria cranial da tiróide para tentar preservar o fluxo sanguíneo para a paratiróide. Esta técnica diminui a taxa de recorrência em relação à anterior (Mooney & Peterson, 2004).

Técnica intracapsular modificada: com esta técnica, a tiróide é removida por incisão na cápsula (Tobias, 2010) com manipulação cuidadosa do polo cranial da tiróide para evitar dano ao fluxo sanguíneo da glândula paratiróide externa. A modificação envolve a remoção da maior parte da cápsula após a excisão do tecido tiróideu (Birchard, 2006 e Scott-Moncrieff, 2015), com exceção da zona da cápsula onde a paratiróide se situa (Tobias, 2010). Isto pode aumentar a taxa de recorrência do hipertireoidismo, pois nessa zona pode ficar algum remanescente de tecido tiróideu adenomatoso (Tobias, 2010).

Técnica extracapsular modificada: a modificação consiste no uso do eletrocautério em vez da ligadura da artéria, o que minimiza a dissecção romba à volta da paratiróide (Scott-Moncrieff, 2015). Nesta técnica faz-se a dissecção da glândula paratiróide externa e da sua artéria da cápsula antes da tiróide ser removida. Uma potencial complicação é que a paratiróide seja acidentalmente removida ou desvascularizada durante esta dissecção (Tobias, 2010). Outra desvantagem é que pode ser difícil a identificação da paratiróide uma vez que esta tem uma aparência semelhante ao tecido adiposo (Corgozinho, Cunha, Silva, Pimenta, Siqueira, Ferreira & Souza, 2014). A reimplantação da glândula paratiróide externa, permite a remoção de todo o tecido tiróideu afetado e a manutenção de eucalcémia pós-cirurgia (Corgozinho, Souza, Ferreira, Pereira, Damico, Cunha & Cunha, 2010).

Técnica em dois tempos com reimplantação da paratiróide: a glândula paratiróide é capaz de induzir neovascularização e está completamente funcional duas semanas após a transplantação. Esta técnica é utilizada em caso de hipertireoidismo bilateral. Na primeira cirurgia remove-se uma das tiróides e a segunda cirurgia é marcada para quatro semanas após a primeira. Este tempo é mais do que suficiente para permitir a que a paratiróide revascularize. Na segunda cirurgia também se realiza a transplantação da paratiróide (Flanders, 1999).

5.2.4. Maneio pós-cirúrgico

O controlo pós-operatório da dor deve ser feito com buprenorfina (0,01 a 0,03 mg/kg a cada 6-8 horas) (Scott-Moncrieff, 2015). A concentração sérica de cálcio deve controlada pela menos até 2 dias após a cirurgia. A função renal deve ser monitorizada, especialmente se existirem suspeita de doença renal crónica antes da cirurgia (Birchard, 2006).

5.2.5. Complicações pós-operatórias

5.2.5.1. Hipoparatiroidismo e hipocalcemia

O hipoparatiroidismo é mais comum em casos de tireoidectomia bilateral, porque só é necessária uma paratiróide para manter o estado eucalcémico (Corgozinho et al., 2010). Na maior parte dos casos a hipocalcemia é ligeira, transitória (Naan et al., 2006) e é causada por edema localizado devido a má manipulação da glândula paratiróide durante a cirurgia (Corgozinho et al., 2010). Esta hipocalcemia ligeira (concentração de cálcio de 7,0 a 9,0 mg/dL) deve ser diferenciada de hipocalcemia grave associada ao hipoparatiroidismo iatrogénico (Scott-Moncrieff, 2015). Caso seja impossível evitar a remoção das paratiróides, deve-se tentar transplantar pequenas porções das mesmas numa zona revascularizada no pescoço (Mooney & Peterson, 2004).

5.2.5.1.1. Tratamento da hipocalcemia pós-cirúrgica

A frequência de hipocalcemia após a tireoidectomia bilateral é variável e depende da técnica e experiência do cirurgião. Como foi referido, a hipocalcemia ligeira e transitória é comum após a cirurgia. A hipocalcemia grave está associada a uma concentração de cálcio inferior a 7,0 mg/dL (Scott-Moncrieff, 2015) e o diagnóstico é feito por análise bioquímica do cálcio total e do cálcio ionizado (Parker et al., 2015) e pela presença sinais clínicos característicos: anorexia, vocalização, irritabilidade, espasmos musculares, sinais tetânicos como rigidez e convulsões musculares e/ou convulsões generalizadas.

O tratamento da hipocalcemia é feito com cálcio (administração parenteral e/ou oral) e vitamina D (Birchard 2006). No caso de hipocalcemia aguda, o tratamento consiste na administração lenta, por via intravenosa, de gluconato de cálcio (0,25-1,5 mL/kg de gluconato de cálcio 10%) durante 10 a 20 minutos. Depois disso os gatos são tratados com uma infusão contínua de gluconato de cálcio (5-15 mg/kg/h, IV) (Tobias, 2010). É obrigatória a monitorização da frequência cardíaca, preferencialmente por electrocardiografia e o tratamento deve ser parado se ocorrer arritmia (Mooney & Peterson, 2004). Após a normalização do cálcio sérico é iniciada uma terapêutica oral com suplementação de cálcio e vitamina D. A suplementação oral de cálcio pode ser feita com várias preparações de lactato

ou carbonato de cálcio numa dose de 0,5 a 1g de cálcio por dia para um gato (Scott-Moncrieff, 2015). A vitamina D está presente em diversas preparações (tabela 10) mas a mais usada é a dihidrotaquisterol em dose inicial de 0,03 mg/kg SID durante 1 a 7 dias, até a concentração de cálcio estar no intervalo de referência (Fossum, 2002 e Scott-Moncrieff, 2015). No início, deve-se monitorizar o cálcio semanalmente. Os ajustamentos na terapêutica com vitamina D devem ser feitos com doses < 25%. Caso haja hipercalcemia deve-se parar imediatamente a suplementação com cálcio e vitamina D (Mooney & Peterson, 2004). A persistência do hipoparatiroidismo é variável e difícil de prever. Alguns gatos podem precisar de medicação por apenas alguns dias, enquanto outros requerem terapia para o resto da vida (Scott-Moncrieff, 2015). No caso da transplantação da glândula paratiróide, a revascularização ocorre em média 14 dias após o procedimento. Se após os 14 dias não houver resolução dos sinais clínicos é porque houve uma paratiróidectomia completa (Cunha et al., 2008). Os gatos que perderam todo o tecido paratiróideu podem conseguir manter concentrações de cálcio normais sem suplementação durante 3 meses, mas podem ficar hipocalcémicos durante momentos de *stress* ou de anorexia (Tobias, 2010).

Tabela 10: Preparações de vitamina D usadas no controlo da hipocalcémia (adaptado de Feldman, 2015 & Scott-Moncrieff, 2015)

Tipo de vitamina D e dose utilizada	Vantagens	Desvantagens
1,25-di-hidroxivitamina D₃ (1,25[OH]₂D₃ ou calcitriol) <u>Dose inicial:</u> 0,02 a 0,03 µg/kg/dia (BID, durante 2 a 4 dias) <u>Dose de manutenção:</u> 0,005 a 0,015 µg/kg/dia	1. Rápido início de ação; 2. Rápida dissipação pelo corpo se ocorrer sobredosagem; 3. Efeito consistente.	1. Custo; 2. Necessidade de reformulação (só existem formulações para humanos).
Vitamina D2 (Ergocalciferol) <u>Dose inicial:</u> 4000 a 6000 U/kg SID <u>Dose de manutenção:</u> 1000 a 2000 U/kg SID	1. Mais barata; 2. Maior disponibilidade.	1. Necessita de doses iniciais elevadas; 2. Demora 5 a 21 dias a ter efeito; 3. Risco de acumulação nos tecidos elevado.
Dihidrotaquisterol (análogo sintético da vitamina D) <u>Dose inicial:</u> 0,02 a 0,03 mg/kg SID <u>Dose de manutenção:</u> 0,01 a 0,02 mg/kg/24 a 48 horas	1. Início de ação mais rápido que o ergocalciferol; 2. Risco de acumulação nos tecidos baixo.	1. Duração da ação curta; 2. Ainda não está disponível comercialmente.

5.2.5.2. Hipotireoidismo iatrogénico

O hipotireoidismo iatrogénico é transitório em gatos que fizeram tireóidectomia unilateral. A tireóide contralateral atrofiada recupera a função normal 1 a 3 meses após a cirurgia. No caso da tireóidectomia bilateral, o hipotireoidismo pode ser permanente porque toda a glândula é retirada ou transitório, provavelmente devido ao crescimento de tecido tireóideu acessório no pescoço ou mediastino cranial (Scott-Moncrieff, 2015). A avaliação da tireóide com cintigrafia pode ajudar a prever o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo após o tratamento (Nykamp, Dykes, Zarfoss, & Scarlett, 2005). Para além disto, gatos com hipotireoidismo iatrogénico estão em maior risco de desenvolver azotémia após o tratamento, o que está associado também a um menor tempo de sobrevivência (Williams et al., 2010a). Como tal, o hipotireoidismo prolongado deve ser evitado, especialmente em gatos que têm doença renal crónica concomitante. A suplementação com levotiroxina deve ser instituída em gatos azotémicos com sinais clínicos de hipotireoidismo (como por exemplo: letargia e obesidade) e em animais em que o hipertireoidismo persiste para além de 3 a 6 meses após o tratamento (Tobias, 2010 e Scott-Moncrieff, 2015).

5.2.5.3. Outras complicações

Outras potenciais complicações incluem hemorragia, síndrome de Horner, edema ou paralisia da laringe e alterações vocais (Tobias, 2010). No entanto, se a técnica cirúrgica for realizada corretamente estas complicações raramente ocorrem (Mooney & Peterson, 2004).

5.2.5.4. Recorrência do hipertireoidismo

Após tireóidectomia unilateral é possível a recorrência de hipertireoidismo por hiperplasia no lobo contralateral (Corgozinho et al., 2010). Por vezes, mesmo após uma cirurgia bilateral, pode haver recorrência por desenvolvimento de tecido ectópico (Fossum, 2002; Naan et al., 2006). A potencial presença de tecido ectópico tireóideu reforça a importância da realização da cintigrafia pré-operatória (Naan et al., 2006). Em gatos com recorrência do hipertireoidismo é recomendado que se efetue tratamento com medicamentos anti-tireóideus ou radioterapia devido à alta incidência de complicações associadas a uma segunda cirurgia (Scott-Moncrieff, 2015).

5.3. Radioterapia com iodo

O tratamento feito com radioterapia é simples, seguro e eficaz e é o melhor tratamento para o hipertireoidismo felino com uma taxa de sucesso de cerca de 95%. As células da tireóide concentram o iodo radioativo da mesma maneira que o fazem com iodo estável (Scott-Moncrieff, 2015). O ^{131}I tem semivida de aproximadamente 8 dias e emite β -partículas e radiação gama (Peterson, 2006b). Este isótopo pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea e é transportado para as células hiperplásicas e incorporado na TG (Mooney & Peterson, 2004 e Scott-Moncrieff, 2015). A via subcutânea é mais segura para o pessoal médico e causa menos *stress* ao animal (Scott-Moncrieff, 2015). Quando administrado num gato com hipertireoidismo, cerca de 20% a 60% do iodo radioativo acumula-se na tireóide. O restante é excretado principalmente por via urinária e, em menor grau, pelas fezes. Os efeitos ionizantes das partículas β são responsáveis pela necrose das células foliculares hiperfuncionais. O tecido normal da tireóide tem tendência a estar protegido destes efeitos, porque está normalmente atrofiado e recebe apenas pequenas doses de radiação (Peterson, 2006b).

5.3.1. Tratamento prévio com metimazol ou dieta com restrição de iodo

O metimazol inibe a síntese de hormonas da tireóide, mas não interfere com a captação de iodo pelas células foliculares. Pensa-se que o metimazol possa diminuir a retenção do iodo radioativo através da inibição da organificação do iodo (Chun, Garrett, Sargeant, Sherman & Hoskinson, 2002). No entanto, segundo Shi, Xu, Zhu & Yang (2009), no Homem o tratamento prévio com metimazol até 7 dias antes da radioterapia, não influencia nem a taxa de sucesso nem a percentagem de pacientes hipotireóides após o tratamento. A maior parte dos centros de tratamento recomendam que o metimazol seja suspenso pelo menos 1 semana antes do tratamento com iodo radioativo (Peterson, 2006b).

O tratamento com uma dieta com restrição de iodo aumenta a captação de iodo pela tireóide entre 60% a 600%. Teoricamente, isto pode aumentar a sensibilidade da tireóide à radioterapia, reduzindo a dose de radiação necessária e, como tal, diminuindo o risco de exposição e o custo da mesma. No entanto a dieta também aumenta o risco de hipotireoidismo após o tratamento. Assim, deve ser suspensa 2 semanas antes da radioterapia, o tempo necessário para a captação de iodo voltar ao normal (Scott-Moncrieff, 2015).

5.3.2. Determinação da dose a administrar

A dose de radiação recebida pela glândula tireóide depende da dose administrada, do grau de captação do isótopo pela tireóide e da duração da retenção do iodo radioativo pela tireóide (Scott-Moncrieff, 2015). Segundo Peterson (2006b), existem 3 métodos disponíveis para determinar a dose necessária (tabela 11). Não existem estudos que comparem diretamente estes 3 métodos. Como todos demonstram uma alta taxa de sucesso e uma baixa incidência de hipotireoidismo, os estudos cinéticos são raramente utilizados. O método de sistema de pontuação parece ser o método superior. Em teoria, devia diminuir o tempo de hospitalização e a exposição da equipa médica à radiação (Scott-Moncrieff, 2015).

Tabela 11: Diferentes métodos de determinação da dose a utilizar na radioterapia (adaptado de Peterson, 2006b e Scott-Moncrieff, 2015)

Método	Vantagens	Desvantagens
<u>Estudos cinéticos:</u> Estimativa da % de captação pela tireóide e da semivida do iodo radioativo pela tireóide Estimativa do peso da tireóide por imagiologia	----	Má correlação entre semivida do ^{131}I estimada com semivida biológica real após administração de doses terapêuticas de iodo radioativo
<u>Dose fixa de ^{131}I (4mCi a 5mCi):</u> uso da mesma dose em todos os animais, independentemente da gravidade da doença ou do tamanho da tireóide	Método simples Não necessita de equipamento especializado	Uma grande % de gatos recebem dose excessiva Maior risco de exposição para equipa médica
<u>Sistema de pontuação baseado em:</u> gravidade dos sinais clínicos, tamanho da tireóide e TT4 <u>3 doses:</u> 3mCi, 4mCi e 5mCi a 6mCi	Não necessita de equipamento especializado Gatos com hipertireoidismo ligeiro recebem doses menores de radiação	2% dos animais continuam hipertireóides após tratamento e 2% têm recidiva da doença após 1 a 6 anos de tratamento

5.3.3. Reavaliação após tratamento e hipotiroidismo

A maior parte dos gatos tratados com radioterapia, ficam curados com um único tratamento. A concentração de T4 total regressa a níveis normais 2 semanas após o tratamento em aproximadamente 85% dos gatos e em 95% a partir dos 3 meses (Peterson, 2006b). Uma percentagem pequena de gatos (15%) ainda são hipertiroideus no momento em que saem do hospital, mas tornam-se eutiroideus até 6 meses após o tratamento. É recomendada uma reavaliação 1, 3, 6 e 12 meses após o tratamento com um exame físico (incluindo pesagem e medição da pressão sanguínea), bioquímicas de rotina e TT4. Alguns gatos desenvolvem hipotiroidismo transitório ou permanente (Scott-Moncrieff, 2015). O risco de hipotiroidismo é maior quando o hipertiroidismo é bilateral, porque ambos os lobos são destruídos pela radioterapia. A proporção de animais que desenvolvem hipotiroidismo após o tratamento com iodo radioativo é variável e parece depender da dose de ^{131}I administrada, da altura em que se faz a reavaliação e dos critérios que se usam para o diagnóstico de hipotiroidismo (Nykamp et al., 2005).

Gatos com hipertiroidismo e doença renal crónica não devem ser tratados com radioterapia porque o estado hipotiroideu, e mesmo o eutiroideu, vão causar a diminuição da taxa de filtração glomerular e resultar num risco maior de deterioração da função renal (Nykamp et al., 2005). A medição de TT4 e TSH pode ajudar a distinguir o hipotiroidismo iatrogénico e o hipotiroidismo devido a doença não tiroideal. Caso seja necessário pode ser feita suplementação com levotiroxina com uma dose de 0,05 mg a 0,1 mg PO uma ou duas vezes por dia (Scott-Moncrieff, 2015).

5.3.4. Recorrência do hipertiroidismo

Posteriormente à radioterapia, a cura do hipertiroidismo é geralmente permanente. Há recorrência da doença em menos de 5% dos gatos, recorrência essa que surge em média 3 anos depois (1 a 6 anos). Esta recidiva pode indicar que há desenvolvimento de novo tecido hiperplástico ou neoplásico do tecido tiróideu normal remanescente (Peterson, 2006b).

5.3.5. Prognóstico

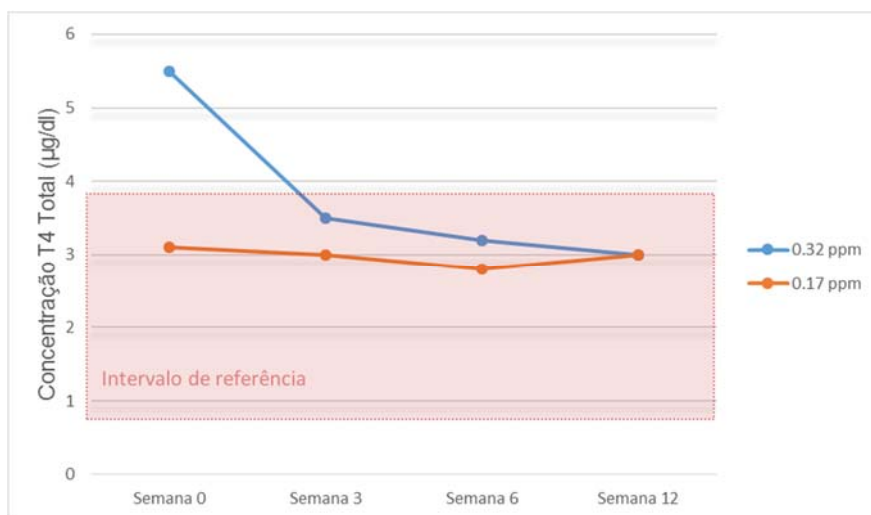
Mais de 93% dos gatos tratados com radioterapia ficam eutiroideus após um único tratamento. Os que continuam hipertiroideus são normalmente gatos com tumores grandes, sinais clínicos graves e a TT4 muito alta. Nos gatos com carcinoma da tiróide também não há resolução do hipertiroidismo se o tratamento for feito com doses baixas de ^{131}I (Scott-Moncrieff, 2015). O tempo médio de sobrevivência associado com a radioterapia é de 2 anos, sendo comparável,

se não superior, ao relatado em gatos que são submetidos a tireoidectomia (Vaske et al., 2014). Cerca de 89%, 72%, 52% e 34% dos gatos sobrevivem 1, 2, 3 e 4 anos respetivamente, após o tratamento. As causas mais comuns de óbito destes animais estão associadas ao envelhecimento e a doença renal crónica. (Mooney & Peterson, 2004)

5.4. Tratamento dietético

A restrição de iodo na dieta é um tratamento descoberto recentemente. O iodo é um composto nutricional essencial, necessário apenas em pequenas quantidades (van der Kooij, Bečvářová, Meyer, Teske & Kooistra, 2013). É um componente importante das hormonas da tireóide, representando 65% e 59% do peso da T4 e da T3 respetivamente (Wedekind, Blumer, Huntington, Spate & Morris, 2009). A sua única função biológica conhecida é a produção das mesmas (Vaske et al., 2014) e, como tal, a sua restrição do mesmo na dieta é um método eficaz para a diminuição da concentração de T4 total em circulação (van der Kooji et al., 2013). O fundamento por detrás deste tratamento é que ao usar uma dieta com alta restrição em iodo (por ex.: 0,2 ppm), a tireóide não consegue produzir quantidades suficientes destas hormonas (Peterson, 2011). No entanto, esta dieta não é um tratamento curativo e apesar de normalizar os níveis de T4, o tumor benigno da tireóide continuará a crescer com o passar do tempo (Peterson, 2013).

Gráfico 3: Concentrações séricas de T4 total após tratamento dietético com diferentes níveis de restrição de iodo (adaptado de Yu, Wedeking & Burris 2011).



Segundo uma série de estudos, dietas com uma concentração de 0,32 ppm ou inferior (gráfico 3) restauram o estado eutiroideu em praticamente todos os gatos enquanto dietas com concentração

superior a 0,39 ppm ou 0,47 ppm levam a uma proporção menor de gatos eutiroideus (Yu et al., 2011).

De acordo com dados da Hill's (citado por Peterson, 2013), 75%, 90% e aproximadamente 100% vão atingir uma concentração de T4 total dentro do intervalo de referência pelas 4, 8 e 12 semanas respetivamente. Apenas uma pequena percentagem dos animais apresenta uma

concentração de T4 total abaixo do intervalo de referência. Contudo estes animais não demonstram sinais clínicos de hipotireoidismo (van der Kooji et al., 2013).

Em outros tipos de tratamento, a diminuição da TFG normalmente associada ao restabelecimento do eutireoidismo, leva a azotemia pós-tratamento em 17% a 49% de gatos (Williams et al., 2010b). Surpreendentemente, não parece haver qualquer alteração nos parâmetros renais associada ao tratamento dietético. Um estudo não publicado demonstrou que a frequência cardíaca média, o peso e a creatinina sérica não se alteraram durante os 6 meses do estudo. A razão para não haver ganho de peso nestes gatos pode demonstrar uma influência de outra doença ou hipertireoidismo subclínico (Scott-Moncrieff, 2015).

O tratamento dietético tem indicação para uso a curto prazo, mas também pode ser usado a longo prazo em gatos que não são bons candidatos para tratamento definitivo. É uma alternativa viável em gatos que apresentam efeitos adversos graves ao metimazol, que têm doença concomitante não tireoidal, em que os donos têm restrições financeiras ou em que os donos não conseguem medicar o animal. É recomendada monitorização da ureia, creatinina, densidade urinária e TT4 mensalmente até ao estabelecimento do eutireoidismo, após o qual o gato deve ser monitorizado a cada 6 meses exceto se houver alguma doença concomitante. (Scott-Moncrieff, 2015). Apesar de parecer uma boa opção para o controlo do hipertireoidismo, existe ainda a preocupação que muitos dos gatos não atinjam a concentração de T4 na parte inferior do intervalo de referência (Vaske et al., 2014).

5.5. Tratamento do carcinoma da tiróide

Como já foi referido, a prevalência de um carcinoma da tiróide é inferior a 2% e, apesar de haver diferentes padrões na cintigrafia que podem ser altamente sugestivos de carcinoma, esta não é completamente confiável como método de diagnóstico (Daniel & Neelis, 2014). Embora gatos com carcinoma da tiróide possam demonstrar melhorias clínicas quando tratados com medicamentos anti-tiróideus, estes não são recomendados porque podem aumentar a libertação de TSH da hipófise anterior pela diminuição da secreção de T4. Para além disto, estes medicamentos não são citotóxicos e como tal não param o crescimento do tumor nem das suas metástases. Apenas podem ser usados como método de estabilização inicial previamente à tireóidectomia ou à radioterapia (Scott-Moncrieff, 2015). É comum a realização de tireóidectomia em casos que são refratários ao tratamento médico. Este método é também utilizado quando se suspeita de carcinoma da tiróide e permite também confirmação histopatológica de tumor maligno (Hibbert et al., 2008).

A radioterapia é a melhor opção para tratamento de um carcinoma da tiróide porque o iodo radioativo concentra-se em todas as células hiperplásicas da tiróide. No entanto, o carcinoma da tiróide concentra e retém o iodo radioativo com menor eficiência que um adenoma da tiróide

e, para além disto, o seu tamanho é normalmente muito maior (Peterson, 2006b). De acordo com Hibbert et al. (2008), a maior parte dos animais obtém a resolução do hipertiroidismo usando uma dose alta de iodo radioativo. Todavia este tratamento é mais eficiente quando usado em conjunção com uma tireoidectomia completa prévia (incluindo a remoção de qualquer tecido ectópico que possa existir). Segundo os mesmos autores o tempo médio de sobrevivência para estes animais é de 20 a 21 meses quando se utiliza uma combinação dos dois tratamentos. A decisão terapêutica para disseção cirúrgica depende de se o animal já fez uma cirurgia prévia, se há confirmação histopatológica de carcinoma e da localização do tecido neoplásico (Scott-Moncrieff, 2015).

5.6. Tratamento do hipertiroidismo em animais com doença renal crónica

Em cerca de 39% dos gatos tratados, uma doença renal pré-existente só se torna aparente quando o animal atinge o estado eutiróideu e a TFG normaliza (van Hoek et. al, 2009). Com a diminuição das hormonas da tireóide há alterações a nível cardiovascular, como a diminuição do ritmo e contractilidade cardíacos. Estas alterações cardíacas são responsáveis por muitas das alterações a nível da função renal (Panciera & Lefebvre, 2009). Como se sabe, o tratamento do hipertiroidismo e a restauração do estado eutiróideu leva a uma redução da taxa de filtração glomerular e a um aumento da massa muscular e, conseqüentemente, a um aumento da concentração plasmática de creatinina. No entanto, esta concentração irá ser maior em gatos com hipotiroidismo iatrogénico. Isto parece sugerir que a diminuição da taxa de filtração glomerular é maior nestes animais do que naqueles que retornaram ao estado eutiróideu (Williams et al., 2010a). Como tal, o hipotiroidismo iatrogénico está associado a um aumento da incidência de azotémia após o tratamento e à redução do tempo de sobrevivência (Williams et al., 2014).

Assim, o tratamento farmacológico é a melhor opção terapêutica inicial, de modo a estabilizar o animal e desmascarar uma possível doença renal pré-existente (Daminet et al., 2013). Caso se queira continuar o tratamento médico, deve tentar-se manter os níveis das hormonas da tireóide dentro do intervalo de referência (van Hoek et al., 2009). Manter o animal em estado hipertiroideu ligeiro pode ser preferível, se a doença renal for avançada, uma vez que diminui a progressão da mesma (Namba et al., 2014).

Van Hoek et al. (2009), tentaram relacionar parâmetros bioquímicos pré-tratamento com o desenvolvimento de doença renal após a terapêutica. Segundo estes autores gatos mais velhos, com TT4, ureia e creatinina mais elevadas antes do tratamento tinham maior probabilidade de desenvolver azotémia após tratamento. No entanto a medição da TFG pré-tratamento provou ser o parâmetro de maior utilidade na previsão dos gatos que iriam ter um declínio grave na função renal 30 dias após o tratamento (van Hoek et al., 2009). Outro

parâmetro importante é a densidade urinária pré-tratamento que se apresenta valores inferiores ao normal nos gatos que desenvolvem azotemia após o tratamento. De acordo com as variações na concentração de T4 total e dos parâmetros da função renal após o tratamento, pode concluir-se que as alterações mais importantes ocorrem até 4 semanas após o tratamento. Como tal, uma avaliação fidedigna da função renal pode ser feita a partir das 4 semanas (van Hoek et al., 2009). Apesar de alguns estudos sugerirem que estes parâmetros são importantes para a previsão da deterioração da doença renal, outros estudos não suportam esta conexão (Scott-Moncrieff, 2015).

6. Prognóstico

Segundo Slater, Geller & Rogers (2001), os únicos indicadores do tempo de sobrevivência, na altura do diagnóstico do hipertiroidismo, são a idade ao diagnóstico e o sexo do gato. De acordo com os mesmos autores os machos têm menor tempo de sobrevivência do que as fêmeas, sendo que com 12 anos de idade ao diagnóstico, os primeiros têm apenas 59% de probabilidade de sobreviver 2 anos enquanto as fêmeas têm 70%. As alterações cardíacas não são bons indicadores porque, na maior parte dos animais, resolvem-se com o tratamento do hipertiroidismo (Slater et al., 2001).

Um estudo mais recente determinou que a idade, o rácio proteína/creatinina e a presença de hipertensão são parâmetros relacionados com o tempo de sobrevivência e, como tal, com o prognóstico do animal. Como é óbvio, estes parâmetros estão relacionados com a presença de doença renal crónica, que muitas vezes só se torna aparente, após o tratamento do hipertiroidismo (Williams et al., 2010b). Cerca de 17% a 49% dos animais não azotémicos pré-tratamento, tornam-se azotémicos após o tratamento e a normalização da TFG. Isto indica-nos que a concentração de ureia e creatinina pré-tratamento podem ser importantes indicadores do prognóstico destes animais (ver capítulo 6.6.) (van Hoek et al., 2009 e Williams et al., 2010a).

O tipo de tratamento também está associado ao prognóstico do animal. Gatos tratados só com metimazol têm um tempo de sobrevivência menor do que gatos tratados com radioterapia ou com uma associação de metimazol e radioterapia. Isto pode estar relacionado com o mau controlo da doença pelos donos (Milner, Channel, Levy & Schaer, 2006). O prognóstico dos gatos com terapêutica dietética ainda é desconhecido. No entanto, há relatos de gatos que sobreviveram até 6 anos (Scott-Moncrieff, 2015).

O tempo médio de sobrevivência destes animais varia de estudo para estudo, mas a média é de 2 anos, sendo que as maiores causas de morte são carcinoma da tiróide, doença renal crónica ou outras doenças não tiroideais relacionadas com a idade. A radioterapia e o tratamento dietético parecem ser os tipos de tratamento com maiores tempos de sobrevivência relatados (Milner et al., 2006; Williams et al., 2010b e Scott-Moncrieff, 2015).

III. Estudo retrospectivo de todos os gatos hipertiroideus vistos na clínica desde 10/2009 até 05/2015

1. Objetivos

O objectivo deste estudo é avaliar a população de gatos com do hipertiroidismo vistos na clínica desde 1/10/2009 até 10/06/2015 e analisar:

- A prevalência da idade na altura do diagnóstico, do sexo e da raça dos gatos;
- A frequência de demonstração de sinais clínicos e laboratoriais compatíveis com hipertiroidismo felino;
- O tipo de tratamento utilizado;
- Uma possível associação entre o ganho de peso após o tratamento e a TT4;
- A curva de sobrevivência, tendo em conta a idade ao diagnóstico, o sexo do animal, a presença ou ausência de DRC.

2. Material e métodos

2.1. Seleção e análise da população de estudo

Os dados para este estudo foram retirados do programa Freedom®, utilizado na clínica Medivet Greenwich. A população em estudo foi determinada por um diagnóstico positivo de hipertiroidismo com base em análises bioquímicas específicas. Os casos foram divididos por idade, sexo e raça e analisados.

Os gatos hipertiroideus foram também divididos por tipo de tratamento inicial: médico, cirúrgico e dietético e avaliados. Não existiu nenhum caso que tivesse recorrido à radioterapia. O tratamento médico variou nos diferentes casos e foram utilizados três tipos de medicamento: metimazol oral (Felimazole®), metimazol líquido e carbimazol (Vidalta®). Os gatos que foram tratados com terapêutica médica foram avaliados quanto ao número, idade, dose de controlo, ajustamentos de dose. Os gatos que foram submetidos a cirurgia foram avaliados quanto ao número, a idade, a taxa de recorrência da doença e complicações ocorridas. Os gatos submetidos a tratamento dietético foram avaliados quanto ao número de animais em que os donos escolheram este tratamento e porquê e ao sucesso do mesmo. A eficácia dos diferentes tipos de tratamento foi também analisada e comparada. Por fim, foi feita uma análise de sobrevivência tendo em conta os diferentes tipos de tratamento e ainda os diferentes tipos de tratamento médico.

2.2. Análise estatística

A análise estatística foi feita no programa R. Os animais foram divididos em três grupos: TT4 alta (> 50 nmol/L), TT4 normal (≥ 19 nmol/L e ≤ 50 nmol/L) e TT4 baixa (< 19 nmol/L) e foi realizada uma análise de variância (ANOVA com um fator) e teste de Tukey para verificar a relação da variação de peso e a TT4 entre duas consultas. Esta foi demonstrada por meio de *boxplots*.

Para a análise de sobrevivência desde o diagnóstico até à morte ou não dos animais utilizou-se uma curva de Kaplan-Meier. Também se fizeram estimativas da curva de sobrevivência tendo em conta diferentes variáveis como a idade ao diagnóstico, o sexo do animal, a presença ou ausência de DRC e a presença de azotemia antes ou após o tratamento. Os animais que não realizaram tratamento (3%) foram excluídos desta análise. A comparação entre duas curvas de sobrevivência foi feita com *log rank test*.

3. Resultados e discussão

3.1. Prevalência com base na idade, sexo e raça

Neste período de tempo foram diagnosticados 100 gatos com hipertireoidismo na clínica MediVet Greenwich. Esta amostra era composta por gatos com idade compreendida entre os 8 e os 20 anos (gráfico 4), de qualquer raça ou sexo. A média de idades da população foi de 13,92 anos. Isto está de acordo com outros autores como: Cunha et al., 2008, Faria et al., 2013 e Scott-Moncrief, 2015.

Como se pode verificar no gráfico 5, dos 100 gatos, 46 eram machos e 54 eram fêmeas o que mostrou que não há predisposição de género. A maior parte destes animais eram esterilizados.

Gráfico 4: Prevalência por idade dos gatos com hipertireoidismo

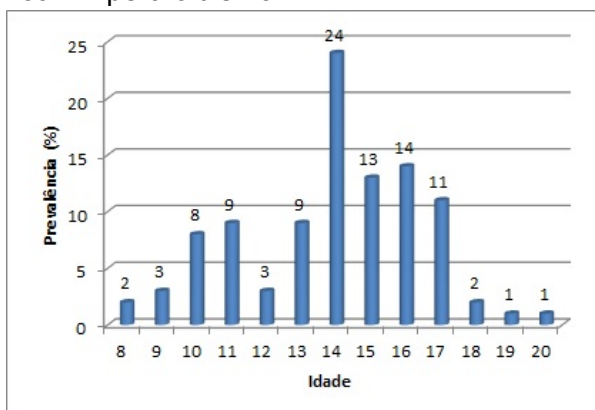


Gráfico 5: Distribuição por sexo dos gatos com hipertireoidismo

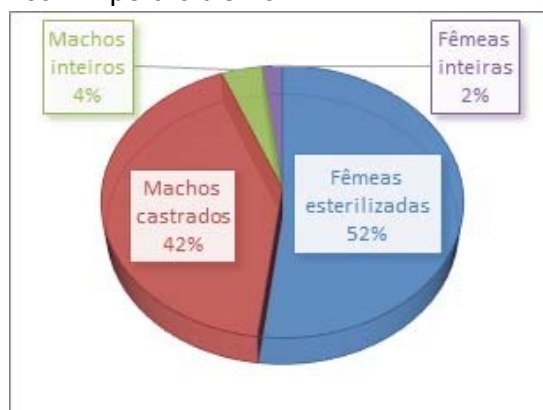
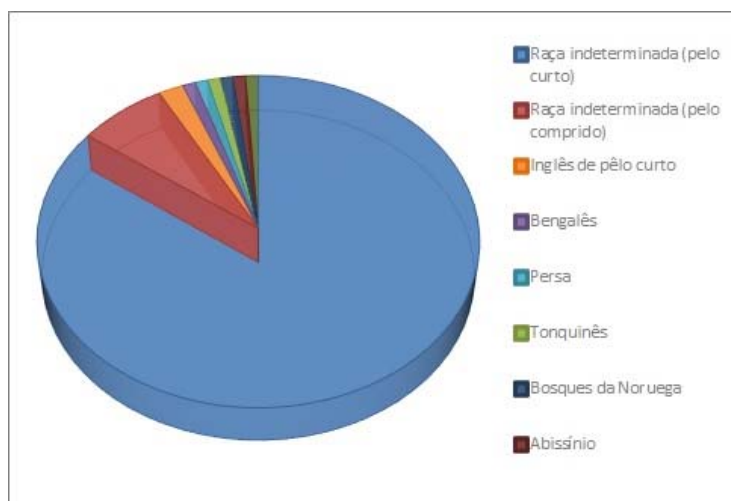


Gráfico 6: Distribuição por raça dos gatos com hipertireoidismo felino



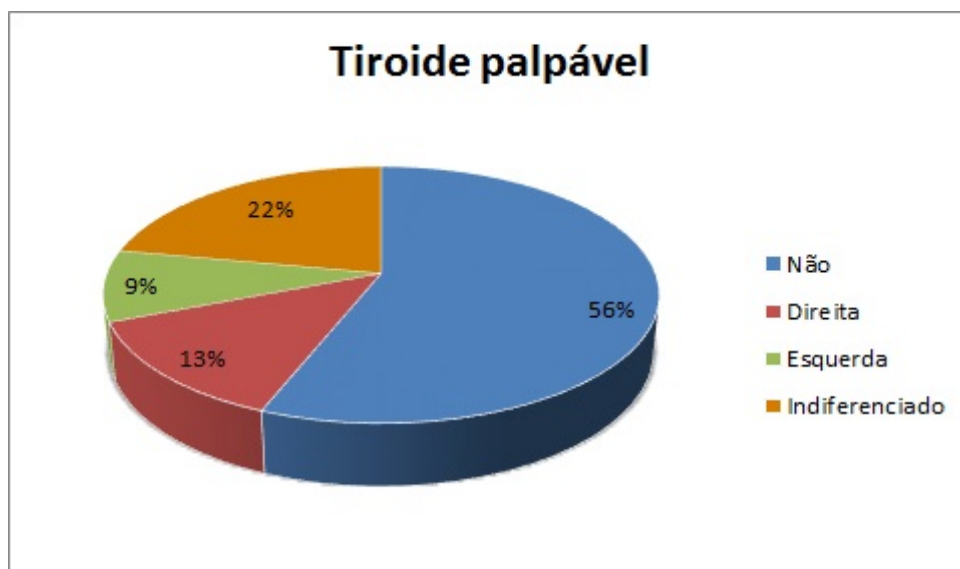
A maioria dos gatos diagnosticados eram da raça indeterminada de pelo curto (85%). Encontrou-se ainda, por ordem maior para menor prevalência, as seguintes, raças: raça indeterminada de pelo comprido (7%), Inglês de pelo curto (2%), Bengalês (1%), Persa (1%), Tonquinês (1%), Bosques

da Noruega (1%), Abissínio (1%) e Maine Coon (1%).

3.2. Frequência dos sinais clínicos e alterações laboratoriais

Os sinais clínicos ao diagnóstico estão representados no anexo 2. Verificou-se que a perda de peso é o sinal mais frequentemente detetado (80%). Havia polifagia em 40% dos animais e a tiróide aumentada palpável em 44% (gráfico 6). Segundo Peterson (2006a), a palpação da tiróide é importante para o diagnóstico, estando presente uma tiróide aumentada em cerca de 80% a 90% dos casos. Mais de 50% dos animais tinham taquicardia (bpm > 240). Outras alterações cardíacas, como sopro cardíaco e ritmo de galope só foram detetados em 28% e 3%, respetivamente. Cerca de 41% dos animais apresentavam poliúria e polidipsia. Sinais digestivos, como vômito (28%) e diarreia (11%) foram detetados menos frequentemente do que se esperava. A diminuição de apetite e letargia encontravam-se presentes em 13% dos gatos. Estes sinais indicam normalmente um estadio avançado da doença ou a presença de doença concomitante grave, como DRC, doença cardíaca congestiva ou neoplasia. Quanto a alterações comportamentais foram descritos como hiperativos 22% dos animais e 15% como nervosos.

Gráfico 7: Distribuição por frequência de tiróide palpável à altura do diagnóstico. Quando não era possível determinar o(s) lado(s) palpáveis atribuía-se a denominação de indiferenciado.



Na tabela 12 é possível verificar as alterações hematológicas, bioquímicas e da urina Tipo II na altura do diagnóstico. Todas as alterações hematológicas apresentaram-se em menos de 10% dos animais. A maior parte destas alterações pode ser explicada pelo efeito das hormonas da tiróide sobre medula óssea.

O aumento das enzimas hepáticas é normal em gatos com hipertiroidismo. De acordo com Berent et al. (2007) na maioria dos gatos, há aumento de pelo menos uma das enzimas hepáticas. O aumento da ALT (79%) está de acordo com os resultados obtidos em outros estudos (Berent et al., 2007). A baixa prevalência de aumento da FAS (21,43%) pode ser explicada pelo fato de não ser uma enzima que era frequentemente solicitada (n=17), sendo apenas feito um perfil básico com ALT e AST. A densidade urinária está normalmente baixa em gatos com hipertiroidismo devido a doença renal crónica concomitante pois esta não se altera após o tratamento (van Hoek et al., 2009). Em muitos dos gatos (71%) não foi feita uma análise de urina no momento de diagnóstico. Por consequência, não é possível fazer uma avaliação fidedigna da capacidade de concentração do rim por este método.

Tabela 12: Alterações hematológicas, bioquímicas e da urianálise ao diagnóstico

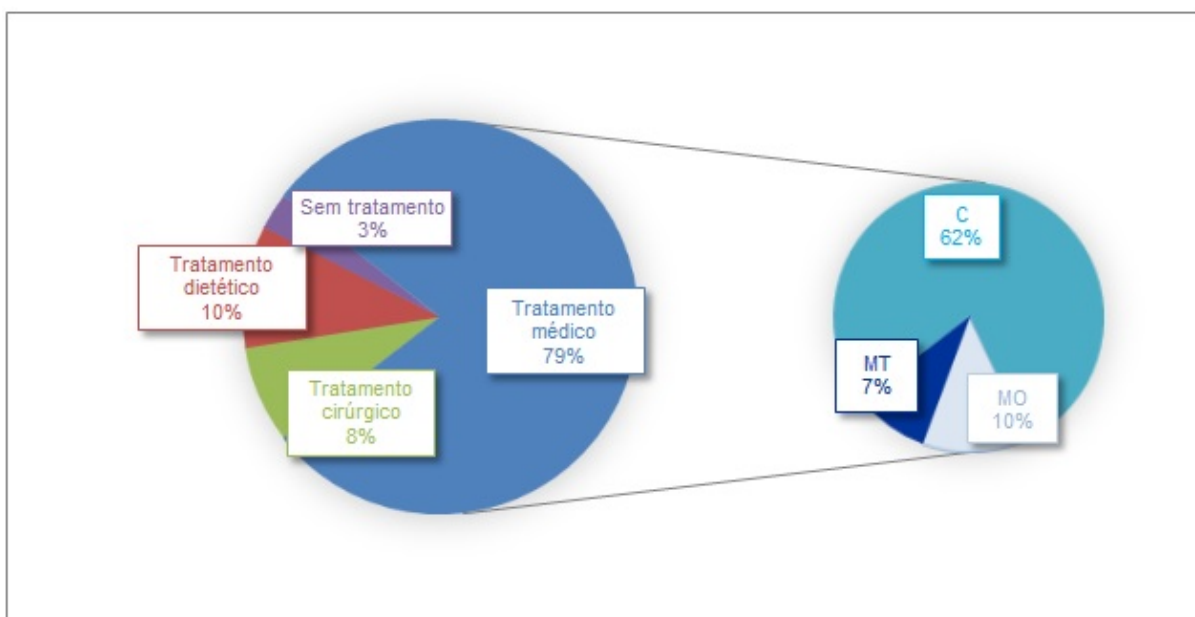
Hematologia	N.º de gatos	NA	Não	Sim	%
Neutrofilia	100	0	90	10	10
Hematócrito aumentado	100	0	90	10	10
Linfopénia	100	0	94	6	6
Eosinofilia	100	0	93	5	5
Anemia	100	0	97	3	3
Eosinopénia	100	0	100	0	0
Bioquímica	N.º de gatos	NA	Não	Sim	%
Aumento ALT	100	0	21	79	79
Aumento FAS	100	83	14	3	21,43
Aumento ureia	100	0	75	25	25
Aumento creatinina	100	0	94	6	6
Urianálise	N.º de gatos	NA	Não	Sim	%
Densidade urinária > 1.035	100	71	21	8	27,59
Densidaded urinária < 1.015	100	71	28	1	3,45

Legenda: N.º - número; NA – sem informação; ALT – alanina aminotransferase; FAS – fosfatase alcalina

3.3. Tratamento

Setenta e nove dos gatos foram tratados com medicamentos anti-tiróideus, incluindo 62 tratados com carbimazol (Vidalta®), 10 com metimazol oral (Felimazole®) e 7 com metimazol transdérmico. Os restantes recorreram a tratamento cirúrgico, dietético ou não receberam tratamento por razões monetárias. A distribuição por medicamento anti-tiróideu específico está representada no gráfico 8. O Carbimazol, numa nova formulação de libertação controlada, é cada vez mais utilizado porque muitas vezes permite a administração SID, que é mais prática e cómoda para os proprietários.

Gráfico 8: Distribuição por tipo final de tratamento e subdivisão por princípio activo utilizado no tratamento médico



Legenda: C - Carbimazol; MO – Metimazol oral; MT – Metimazol transdérmico

Como se sabe, o carbimazol é um precursor do metimazol, sendo convertido numa porção equimolar deste último (Scott-Moncrieff, 2015). Tendo em conta os seus respetivos pesos moleculares 5 mg de carbimazol é equivalente a 3 mg de metimazol (Daminet et al., 2013). Como tal, o carbimazol (Vidalta®) deverá ter uma dose inicial e final superior ao metimazol (Felimazole® ou Metimazol transdérmico). Tendo em conta a tabela 12, podemos verificar que a dose de controlo mais frequente foi de 15 mg/SID (24,05%), seguida de 10 mg/SID (17,72%) de carbimazol (Vidalta®). A dose de manutenção do metimazol oral (Felimazole®) mais comum foi de 2,5 mg/BID (7,59%), enquanto do metimazol transdérmico foi de 5 mg/BID (6,33%). Este último existe apenas em medicina humana e só era utilizado como último recurso em situações em que se desenvolviam reacções adversas às outras medicações e o proprietário não queria fazer cirurgia ou recorrer ao tratamento dietético.

Tabela 13: Frequência das doses finais de controlo nos 79 gatos tratados com diferentes medicamentos anti-tiróideus

Medicamento	Dose de controlo	Nº. de gatos	% de gatos
Carbimazol (Vidalta®)	10 mg/SID	14	17,72
	10 mg/SID, salta o 3º dia	10	12,66
	10 mg/BID	6	7,59
	10 mg/SID durante 1 dia + 20 mg/SID durante 2 dias	2	2,53
	15 mg/SID	19	24,05
	15 mg/SID durante 1 dia + 10 mg/SID durante 1 dia	4	5,06
	15 mg/BID	6	7,59
	15 mg/BID durante 1 dia + 15 mg/SID durante 1 dia	1	1,27
Metimazol oral (Felimazole®)	2,5 mg/BID	6	7,59
	3,75 mg/BID	1	1,27
	5 mg/BID	1	2,53
	5 mg/AM + 2,5 mg/PM	2	1,27
Metimazol transdérmico	2,5 mg/BID	1	1,27
	5 mg/BID	5	6,33
	5 mg/BID, de 2 em 2 dias	1	1,27

Legenda: SID – uma vez por dia; BID – duas vezes por dia; AM – de manhã; PM – de noite

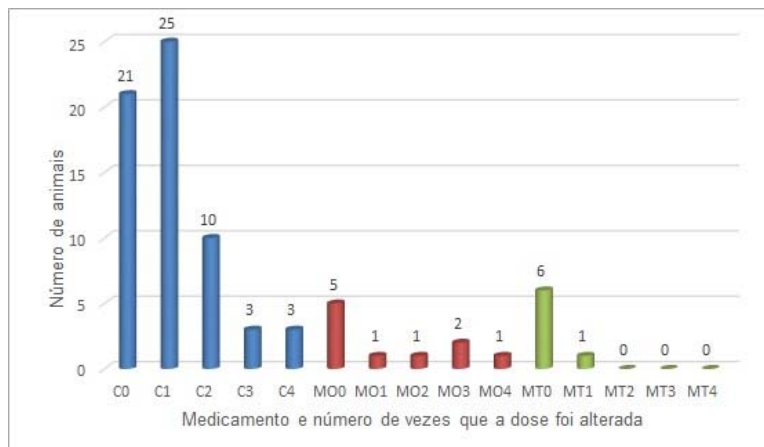
Tabela 14: Média e desvio-padrão das doses de controlo diário dos diferentes medicamentos anti-tiróideus

	Média	Desvio-padrão	N.º de gatos
Carbimazol (Vidalta®)	14,5276	6,4200	62
Metimazol oral (Felimazole®)	6	1,7352	10
Metimazol transdérmico	8,6734	2,2748	7

De acordo com Frénais et al., (2009), com a nova formulação de libertação controlada de Vidalta® (tendo em conta a biodisponibilidade relativa), 15 mg de carbimazol são equivalentes a 6,25 mg de metimazol oral (Felimazole®). Como tal, neste estudo a dose de controlo diário utilizada para ambos os medicamentos anti-tiróideus é praticamente equivalente (tabela 13). A dose de metimazol transdérmico (8,6734 mg/dia). é um pouco superior à do metimazol oral, no entanto inferior à relatada por Hill et al., (2011) de 9,4 mg/dia. A farmacocinética do

metimazol transdérmico é pouco conhecida. Para além da formulação, outras variáveis podem afetar a absorção do metimazol transdérmico, incluindo o fluxo sanguíneo da pele, a integridade da pele e a hidratação (Hill et al., 2011). Desta maneira, estes fatores podem ser responsáveis pela maior dose necessária para o controlo do hipertiróidismo.

Gráfico 9: Ajustamentos de dose com medicamentos anti-tiróideus



O objetivo da terapêutica é manter os níveis de TT4 na parte inferior do intervalo de referência (Mooney & Peterson, 2004). A monitorização foi feita 1 mês após o início do tratamento com medicamentos anti-tiróideus.

Legenda: C – Carbimazol

(Vidalta®); MO – Metimazol oral (Felimazole®); MT – Metimazol transdérmico; 0 – a dose não foi ajustada; 1 – a dose foi ajustada uma vez; 2 – a dose foi ajustada 2 vezes; 3 – a dose foi ajustada 3 vezes; 4 – a dose foi ajustada 4 vezes.

Caso o animal tivesse a concentração de T4 total na parte inferior do intervalo de referência e sinais clínicos de hipertiróidismo estivessem ausentes, considerava-se que havia bom controlo da doença e a monitorização era feita de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses. Os animais com doença concomitante, como doença renal crónica, eram avaliados mais frequentemente. Caso não houvesse controlo bioquímico da doença, a dose era ajustada, aumentando ou reduzindo em 2,5 mg/dia (ou 5 mg/dia no caso do carbimazol) e era feita uma nova análise 1 mês depois. No gráfico 7 estão representados os ajustamentos de dose necessários para cada tipo de medicamento. Como é possível verificar, muitas vezes era necessário pelo menos um ajustamento de dose. É preciso confirmar, antes de alterar a dose, se a medicação está a ser corretamente administrada pelos donos. Para além de ajustamento da dose para conseguir controlo da concentração de T4 total, esta também pode ser feita de modo a tentar evitar efeitos adversos (tabela 15).

Tabela 15: Efeitos adversos dos medicamentos anti-tiróideus e posterior decisão terapêutica

	% de gatos	Efeito adverso	Decisão terapêutica
Carbimazol (Vidalta®)	8	7% - Vômito, diarreia ou inapetência	6% - Ajustamento da dose 2% - Alteração para metimazol transdérmico
		1% - Alterações hematológicas ligeiras	
Metimazol oral (Felimazole®)	9	3% - Anorexia, letargia ou vômito 1% - Trombocitopénia grave	4% - Alteração para cirurgia ou tratamento dietético
		5% - Anorexia, letargia ou vômito	
Metimazol transdérmico	1	Prurido	Ajustamento da dose

Foi realizada tireoidectomia em 8 gatos e tratamento dietético em 10 gatos. As razões para escolha destes tipos de tratamento estão representadas no gráfico 10. Apenas 4% dos donos escolheram fazer uma cirurgia. Isto demonstra que a maior parte destes (96%) escolhem tratamento médico ou dietético como primeira opção e apenas recorrem a cirurgia quando não se consegue controlar o hipertiroidismo por tratamento médico ou dietético. 100% dos animais tratados com tireoidectomia fizeram pré-tratamento com carbimazol, durante 3 semanas, para restauração do eutiroidismo, resolução das alterações cardíacas e verificação de possível doença renal crónica concomitante.

Gráfico 10: Razões para escolha de tratamento cirúrgico e dietético

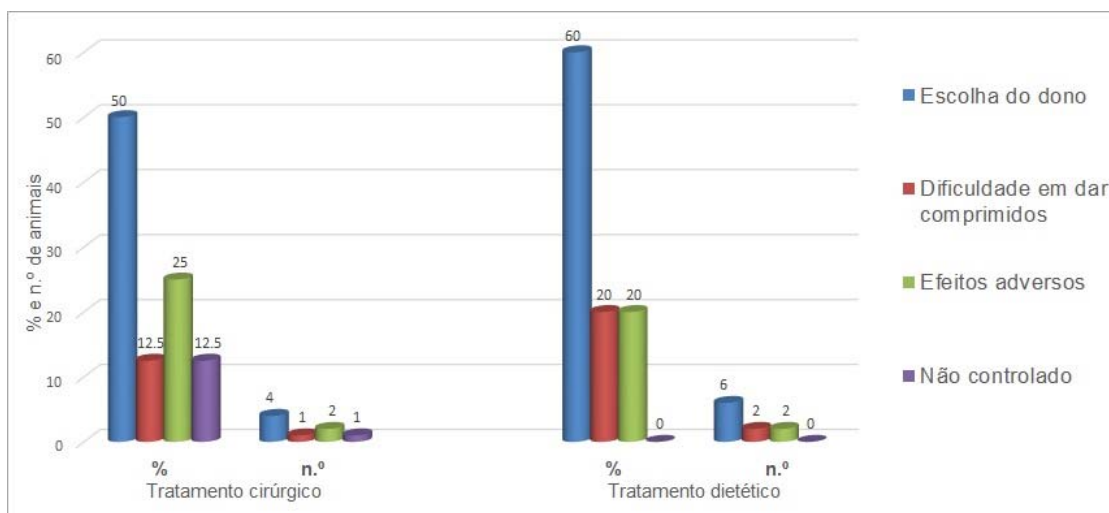
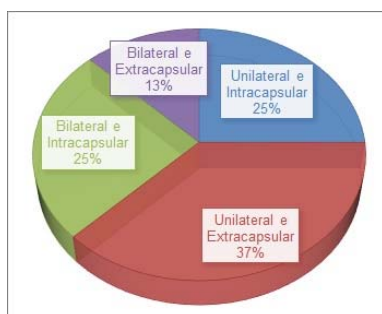


Gráfico 11: Tipo de tireoidectomia realizada



Dos 8 animais que fizeram tireoidectomia, 5 foram unilaterais e 3 foram bilaterais. A decisão do tipo de tireoidectomia foi feita durante a cirurgia, dependendo das observações do cirurgião. Ocorraram complicações em 2 casos em que a cirurgia foi bilateral e em 1 caso em que a cirurgia foi unilateral. Estas complicações e o seu tratamento estão descritos na tabela 16.

Tabela 16: Complicações após tireoidectomia e sua resolução

Unilateral vs. Bilateral	Complicações	Tratamento	Monitorização
Unilateral	Recorrência de hipertireoidismo	Carbimazol 15 mg/SID	TT4
Bilateral	Hipocalcemia	Tratamento da hipocalcemia	iCa e eletrólitos
Bilateral	Hipocalcemia e recorrência de hipertireoidismo	Cirurgia do tecido ectópico encontrado na entrada no tórax (por cintigrafia) após tratamento da hipocalcemia	TT4, iCa e bioquímicas de rotina

Legenda: SID – uma vez por dia; TT4 – concentração sérica de T4 total; Tratamento da hipocalcemia – Calcichew® (carbonato de cálcio oral) a 0,5-1 g/gato/dia, Rocaltrol® (calcitriol) 0,02 a 0,03 µg/kg/dia. Doses ajustadas com a progressão do tratamento.

Não foram detetados nenhuns efeitos adversos do tratamento dietético nos 10 gatos. A dieta com restrição de iodo, leva a uma redução significativa da concentração de T4 total e melhoria clínica dos sinais clínicos em cerca de 4 semanas. Uma preocupação com tratamento dietético é que a hiperplasia das células folicular continua a existir e há aumento do risco de transformação dos nódulos adenomatosos em carcinoma da tireóide (van der Kooij et al., 2013 e Scott-Moncrieff, 2015).

Tabela 17: Média e desvio-padrão da variação de ureia e creatinina após o tratamento

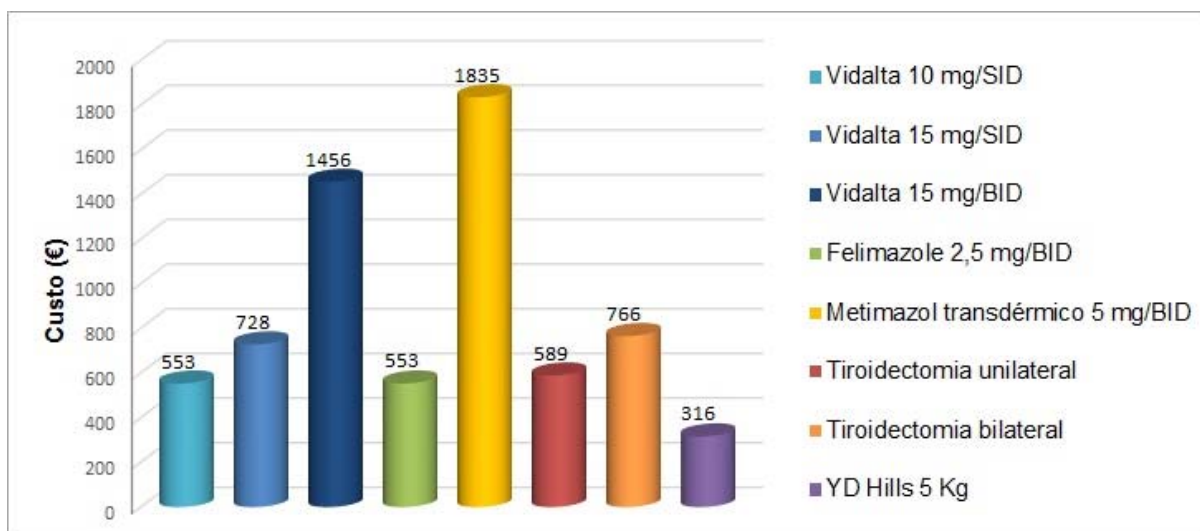
Variação	Média	Desvio-padrão	N.º de gatos	NA
Ureia	5,90	5,74	35	65
Creatinina	71,67	54,35	33	67

Legenda: NA – resultados não obtidos

Tabela 18: Desenvolvimento de azotemia renal pré e pós tratamento do hipertiroidismo

	N.º total de gatos	Nº de gatos com paramêtros aumentados	%
Aumento creatinina	100	6	6
Aumento da creatinina após tratamento	94	16	17,02
Aumento da ureia	100	25	25
Aumento da ureia após tratamento	75	28	37,33

Como é possível verificar pela tabela 18, seis por cento dos gatos eram azotémicos pré-tratamento tendo em conta a concentração de creatinina sérica. O aumento da concentração de ureia foi encontrado em 25% dos animais. Este resultado é ligeiramente mais elevado que o descrito na literatura (10% a 20%). Os gatos descritos com aumento de creatinina e ureia após tratamento (17,02% e 37,33%, respetivamente) eram aqueles em que os valores pré-tratamento, apesar de poderem ser elevados, se encontravam dentro dos valores de referência. Estes resultados são corroborados por van Hoek et al. 2009, Williams et al., 2010 e Williams et al., 2012. A concentração de creatinina plasmática está normalmente diminuída no hipertiroidismo devido ao aumento da taxa de filtração glomerular e perda de massa muscular. Isto pode explicar a diferença de apenas 6% dos animais terem creatinina aumentada pré-tratamento e 17,02% após o tratamento (Williams et al., 2012).

Gráfico 12: Custo associado a diferentes tipos de tratamento

O gráfico 12 descreve o custo dos diferentes tipos de tratamento, mais utilizados, durante 1 ano. O custo foi convertido de libras (£) para euros (€). É preciso ter em consideração que o custo apenas engloba o tratamento em si e não quaisquer análises de rotina que sejam

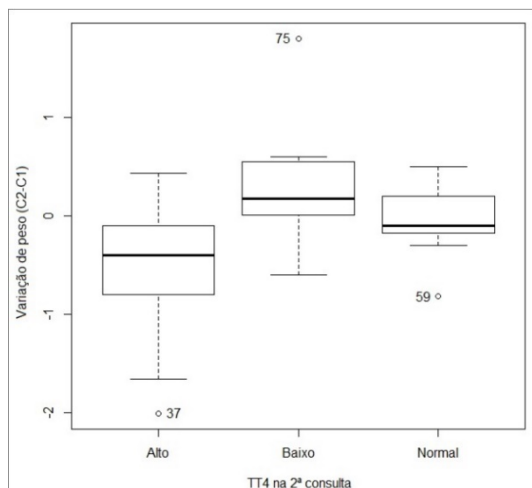
realizadas. O tratamento dietético e farmacológico são as terapêuticas que requerem menor investimento inicial. No entanto, o custo da cirurgia é praticamente equivalente a um ano de tratamento farmacológico e dois anos de terapêutica dietética, dependendo da dose e medicamento utilizado pode ser mesmo menor. Para além disso, o tratamento cirúrgico é curativo enquanto os outros dois requerem contínua administração da medicação/dieta e análises de rotina para monitorização dos níveis de concentração de T4 total. O custo mais elevado foi do metimazol transdérmico. Contudo a dose utilizada foi mais elevada que a normalmente utilizada para restabelecimento de hipertiroidismo (2,5 mg/BID) (Daminet et al., 2013) e se dose fosse equivalente ao metimazol oral o custo desceria para metade (917,5€). A cirurgia comporta um custo a long-prazo mais reduzido, porque se o animal viver mais que um ano após o diagnóstico o custo da terapêutica farmacológica será muito elevado. O tratamento dietético apresentou o custo anual mais reduzido.

3.4. Doenças concomitantes

Na maior parte dos estudos a doença concomitante mais comum é a doença dentária. Neste estudo, devido a insuficiência de dados não foi referida a presença de doença dentária nos gatos. A doença concomitante mais comum no final do estudo foi a doença renal (53%), sendo 25% diagnosticada antes do tratamento do hipertiroidismo por altos valores de ureia e baixa densidade urinária específica (em alguns dos casos) e 28% após o tratamento. A segunda doença mais prevalente foi a doença cardíaca (17%), sendo impossível determinar se a causa era primária ou devido a alterações irreversíveis causadas pela tirotoxicose prolongada. Infecção urinária concomitante com o hipertiroidismo foi diagnosticada em 6% dos animais, pela presença de sinais clínicos como estrangúria, vocalização ao urinar e análise à urina com hematúria, bacteriúria e leucocitúria. Mayer-Roenne et al. (2006), reportou uma prevalência de 12% de infecção urinária em gatos com hipertiroidismo. A baixa prevalência neste estudo pode ser devida a falta de informação relatada pelos veterinários da clínica. Uma lista mais detalhada das doenças concomitantes encontradas pode ser encontrada no anexo 3.

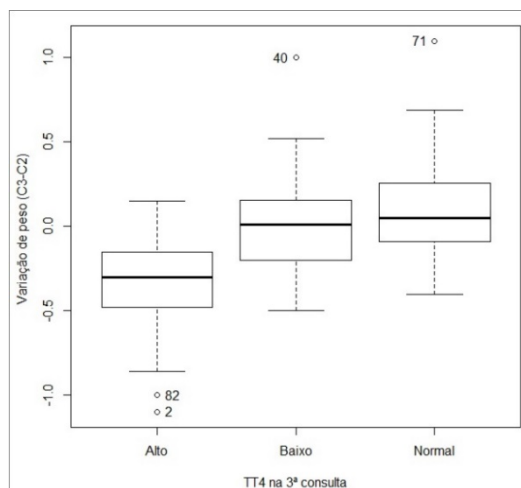
3.5. Possível relação entre o ganho de peso durante o tratamento e os níveis de TT4

Gráfico 13: Relação entre TT4 na 2ª consulta e a variação de peso entre 1ª e 2ª consultas



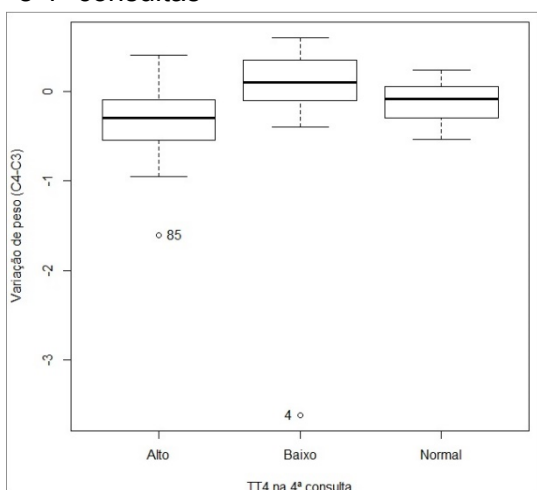
Legenda: Alto – > 50 nmol/L; Baixo - < 19 nmol/L; Normal – ≥ 19 nmol/L e ≤ 50 nmol/L

Gráfico 14: Relação entre TT4 na 3ª consulta e a variação de peso entre 2ª e 3ª consultas



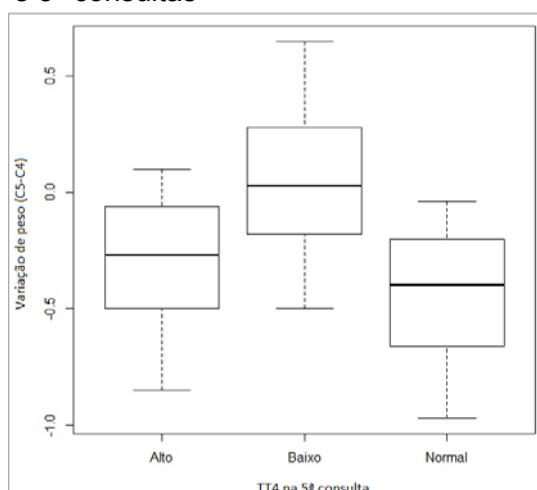
Legenda: Alto – > 50 nmol/L; Baixo - < 19 nmol/L; Normal – ≥ 19 nmol/L e ≤ 50 nmol/L

Gráfico 15: Relação entre TT4 na 4ª consulta e a variação de peso entre 3ª e 4ª consultas



Legenda: Alto – > 50 nmol/L; Baixo - < 19 nmol/L; Normal – ≥ 19 nmol/L e ≤ 50 nmol/L

Gráfico 16: Relação entre TT4 na 5ª consulta e a variação de peso entre 4ª e 5ª consultas



Legenda: Alto – > 50 nmol/L; Baixo - < 19 nmol/L; Normal – ≥ 19 nmol/L e ≤ 50 nmol/L

Em cada consulta os animais foram divididos em três grupos: grupo 1 (TT4 alta), grupo 2 (TT4 normal) e grupo 3 (TT4 baixa). Nos gráficos 13 a 16 está representada a relação entre a variação de peso de uma consulta *a* para uma consulta *b* com o valor de TT4 na consulta *b*.

Tabela 19: Teste de Tukey, diferenças entre grupos (alto, normal e baixo)

	1ª e 2ª consultas (n=91)	2ª e 3ª consultas (n=78)	3ª e 4ª consultas (n=48)	4ª e 5ª consultas (n=31)
Alto - Baixo	< 0,001	0,00114	0,493	0,02112
Normal - Alto	0,003	< 1 x10 ⁻⁴	0,480	0,58636
Baixo - Normal	0,213	0,47	0,998	0,00906

Na segunda e terceira consultas (realizadas 1 mês depois e 4 meses depois do diagnóstico, respectivamente) é possível observar que há diferença significativa na variação de peso entre os gatos do grupo 1 e grupo 2 ($p=0,003$ e $p< 1 \times 10^{-4}$) e entre os gatos do grupo 1 e 3 ($p< 0,001$ e $p=0,00114$). Entre os gatos do grupo 2 e 3 ($p=0,213$ e $p=0,47$) não houve diferença significativa na variação de peso. É normal que se a TT4 continuar alta o peso continuará a decrescer pois não há um controlo do hipertiroidismo. Também é normal que se a TT4 voltar a níveis normais ou ligeiramente inferior ao intervalo de referência que o animal comece a ganhar peso, pois o gasto de energia causado pelo estado hipermetabólico diminui. Podemos então concluir que entre estas duas consultas o animal continuou a perder peso quando a TT4 se encontrava aumentada, e manteve ou ganhou peso quando a TT4 se encontrava dentro ou abaixo do intervalo de referência. Na 4ª consulta (normalmente 7 meses após o diagnóstico) não há diferença significativa entre nenhum dos grupos de animais. Isto pode ser explicado pelo fato de os valores de TT4 do grupo 1 não serem tão altos (média=100,783 \pm 48,658) e os do grupo 2 e não serem tão baixos (média=30,350 \pm 9,619) como outras consultas (tabela 20). Esta combinação permite explicar, até certo ponto, o não haver uma diferença significativa entre os grupos na variação de peso. A 5ª consulta, em muitos dos casos, foi realizada anos depois do diagnóstico e sem monitorização contínua da TT4 ao longo do tempo. Não sabendo se o animal continuava controlado ao longo destes longos períodos de tempo pode explicar o fato dos grupos 1 e 2 não terem uma diferença significativa, porque apesar de naquela consulta a TT4 estar normal não quer dizer que esta estivesse dentro do intervalo de referência no tempo entre estas consultas. Para além disto, os donos vão-se desleixando a dar a medicação e fazem menos análises, e como tal o número da amostra vai diminuindo da 2ª consulta até à 5ª consulta ($n= 91$; $n=78$; $n=48$; $n=31$). O número reduzido da amostra também pode alterar os resultados porque não há suficientes dados para fazer comparação fidedigna.

A presença de DRC concomitante também pode afetar estes resultados. A perda de peso, pode ser devida à DRC, mesmo na presença de TT4 normal ou baixa.

Tabela 20: Média e desvio padrão da TT4 nos grupos 1 e 2, nas diferentes consultas

TT4 Alta				TT4 Normal		
	N.º	Média	DP	N.º	Média	DP
Consulta 2	58	119,348	58,171	19	30,389	9,515
Consulta 3	21	107,733	39,761	19	28,426	7,357
Consulta 4	18	100,783	48,658	14	30,350	9,619
Consulta 5	14	151,793	71,691	6	27,833	7,171

Legenda: Alta – > 50 nmol/L; Normal – ≥ 19 nmol/L e ≤ 50 nmol/L. A média de TT4 baixa não foi feita porque a maior parte dos valores aparecem nos resultados laboratoriais como “ $<12,9$ nmol/L”.

DP – Desvio-padrão

De conhecimento da autora não há nenhum estudo que relacione diretamente o aumento ou diminuição do peso corporal com o valor de TT4. Mas vários estudos indicam um aumento significativo do peso após o tratamento. De acordo com van Hoek et al. (2009), o peso do gato aumenta significativamente de 1 semana até às 24 semanas após tratamento. No entanto, este estudo foi realizado apenas em gatos tratados por radioterapia. Em pessoas com hipertireoidismo, Dutta, Bhansali, Walia, Khandelwal, Das & Masoodi (2012), demonstraram que o peso perdido durante a doença é ganho após o restabelecimento do estado eutiroideu.

3.6. Análise de sobrevivência e prognóstico

De acordo com os dados recolhidos, só foi possível fazer uma análise de sobrevivência dos animais tratados, de acordo com a idade e sexo do animal e com a presença ou ausência de DRC concomitante. É necessário ter conta que caso estes animais deixassem de fazer *follow-up*, num determinado momento do tempo, eram censurados a partir desse momento, devido à impossibilidade de saber se continuavam vivos ou não. Por outro lado, aqueles que tinham sido diagnosticados há pouco tempo, mas continuassem vivos, a partir de um certo momento do tempo também, deixavam de estar em risco após esse momento do tempo (em meses).

Gráfico 17: Curva de sobrevivência geral estimada os gatos com hipertireoidismo felino

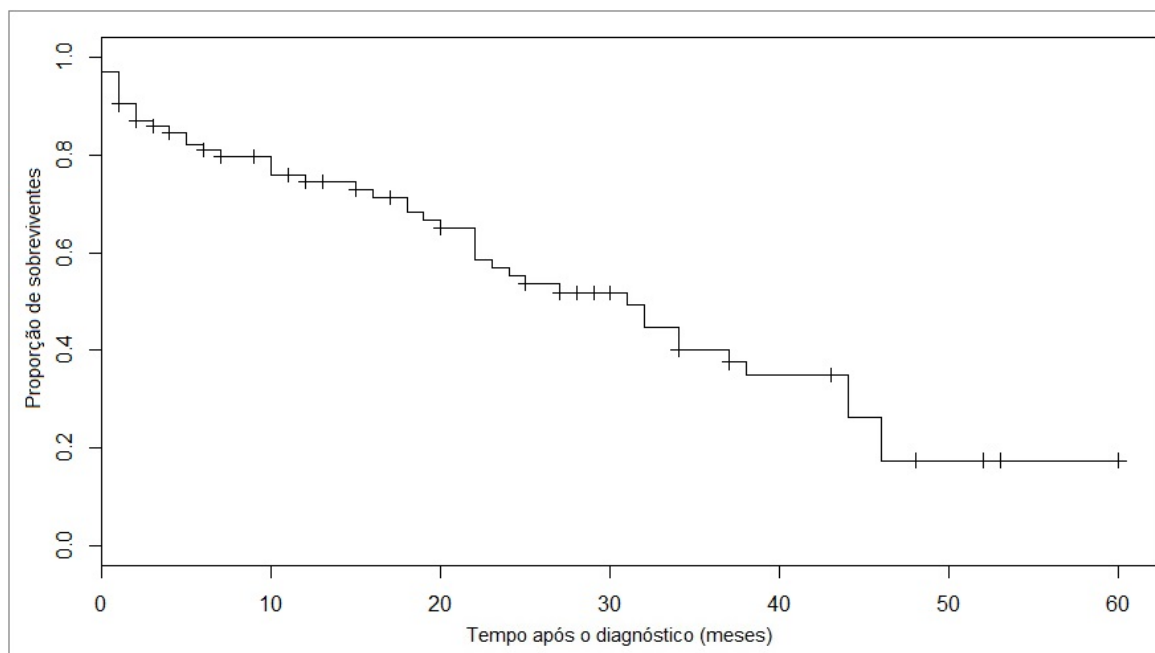
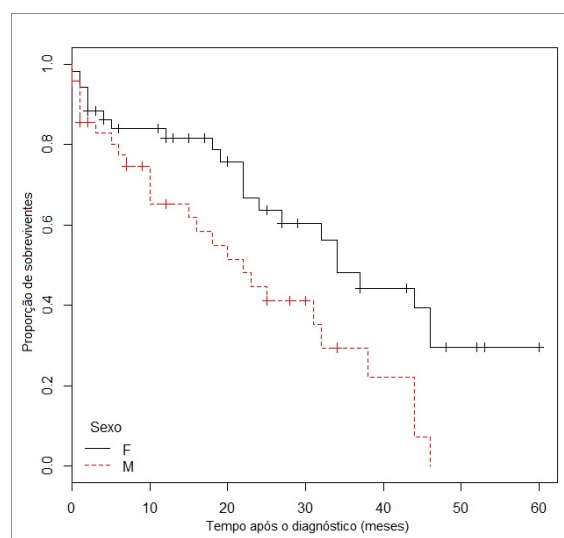
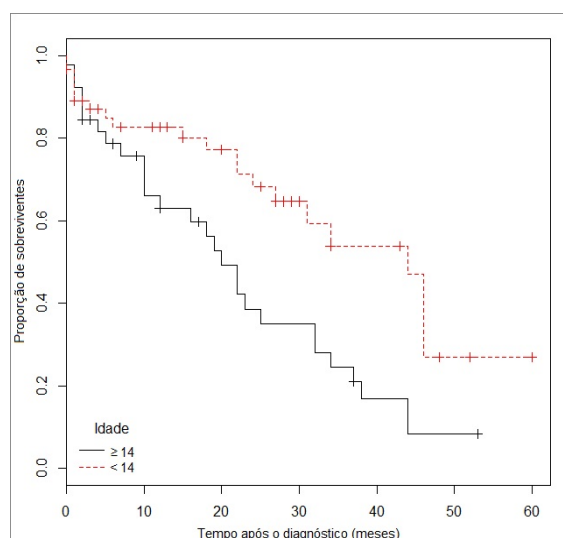


Gráfico 18: Curva de sobrevivência estimada, de acordo com 2 classes de idade

Gráfico 19: Curva de sobrevivência estimada, de acordo com o sexo do animal



No gráfico 17, está demonstrada a curva de sobrevivência da população geral, sendo que se estimou que cerca de 50% dos gatos permaneciam vivos pelo menos 31 meses após o diagnóstico. Estimou-se que 74,4% dos gatos sobrevivem pelo menos 1 ano, enquanto apenas 55,3% sobrevivem 2 anos.

No gráfico 18 os animais foram divididos em duas classes de idade de diagnóstico: gatos com idade inferior a 14 anos e gatos com idade superior ou igual a 14 anos. Para os gatos diagnosticado com idade inferior a 14 anos, o tempo médio de sobrevivência foi de 44 meses enquanto os com idade igual ou superior a 14 anos foi apenas de 20 meses. Nos primeiros, 82,7% sobreviviam 1 ano e 68,2% sobreviviam até os 2 anos. Nos segundos, 62,98%

sobreviveram 1 ano e cerca de 38,61% sobreviveram 2 anos. A comparação entre estas duas classes demonstrou que há uma diferença significativa ($p=0,00523$) e que a idade do diagnóstico é um bom indicador do tempo de sobrevivência do animal. Como tal a idade ao diagnóstico pode ser útil na predição do tempo de sobrevivência do animal e ainda mais esta estimativa pode ajudar na decisão terapêutica, devido aos custos de algumas das opções e presença de doenças concomitantes (Slater et al., 2001).

No gráfico 19, está demonstrada a curva de sobrevivência de acordo com o sexo do animal. As fêmeas demonstraram ter maior tempo médio de sobrevivência (34 meses) em relação aos machos (22 meses). A diferença entre estes grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,0094$). Enquanto 81,6% das fêmeas apresentavam tempo de sobrevivência de pelo menos 1 ano após o diagnóstico, nos machos apenas cerca de 65,22% sobreviviam o mesmo tempo. Dois anos após o diagnóstico, 63,6% das fêmeas ainda se encontravam vivas, enquanto pela mesma altura apenas tinham sobrevivido cerca de 51,49% dos machos. Slater et al., (2001), também relatou um tempo de sobrevivência superior nas fêmeas em relação aos machos.

Gráfico 20: Curva de sobrevivência estimada, em relação à presença ou ausência de DRC concomitante

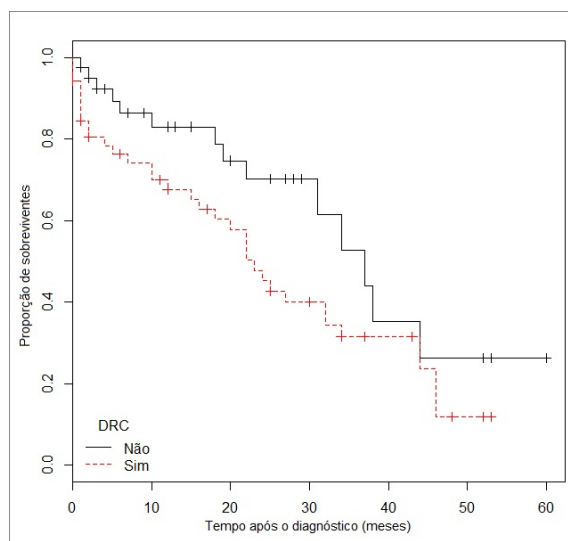
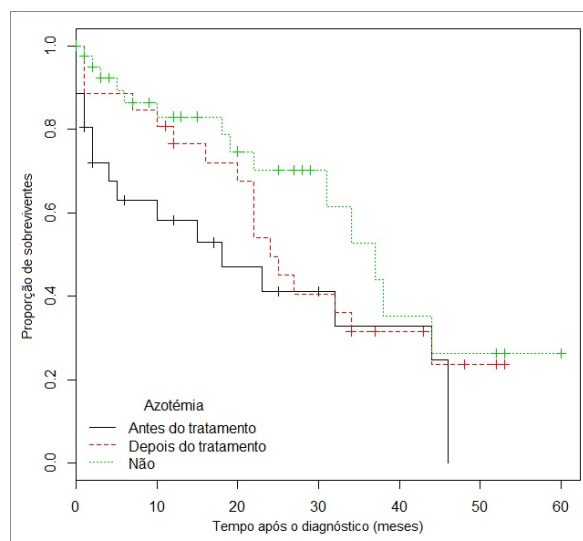


Gráfico 21: Curva de sobrevivência estimada, de acordo com a presença ou ausência de azotemia antes e depois de tratamento



No gráfico 20 está demonstrada a curva de sobrevivência de animais com DRC concomitante ou não. Os gatos sem DRC concomitante tiveram uma média de sobrevivência de 37 meses, superior aos gatos que tinham DRC que era de 23 meses. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p= 0,0392$). Ao fim de um ano, cerca de 83% dos gatos sem DRC continuavam vivos, enquanto no caso dos gatos com DRC eram apenas 67,7%. Ao fim de dois anos, a diferença era de 70,3% para 45,3% dos gatos sem e com DRC, respetivamente. É normal que

muitos gatos, devido à DRC, percam qualidade de vida e sejam submetidos a eutanásia ou morrem devido a falha renal.

No gráfico 21 está demonstrada a curva de sobrevivência de animais com azotémia pré ou pós tratamento e sem azotémia. O objetivo era analisar se a sobrevivência variava, caso a azotémia existisse logo antes do tratamento ou apenas se desenvolvesse após o tratamento e a diminuição da TFG ($p=0,0485$). Antes do tratamento o tempo médio de sobrevivência era de 18 meses, depois tratamento de 24 meses e quando não havia azotémia de todo era de 37 meses. Cinquenta e oito por cento dos gatos com azotémia antes do tratamento sobreviviam pelo menos 1 ano, enquanto apenas 41,1% sobreviviam dois anos. Quanto aos gatos que só desenvolviam azotémia após o tratamento, a proporção de sobreviventes era maior sendo que 76,5% sobreviviam 1 ano e 49,5% sobreviviam 2 anos. Os animais azotêmicos pré-tratamento constituem uma pequena percentagem dos animais com DRC, pois até 39% dos gatos não azotêmicos ao diagnóstico podem desenvolver azotémia após o tratamento (Daminet et al., 2013). Se um gato se apresenta azotêmico antes do tratamento, mesmo com o aumento da TFG, é porque a DRC já está num estadio mais avançado e como tal é normal que estes animais, após o tratamento, tenham um tempo de sobrevivência menor do que aqueles que só desenvolvem azotémia após o tratamento.

4. Limitações do estudo

Este estudo é de natureza retrospectiva e como tal os clínicos que anotaram os dados destes animais só tomaram conhecimento deste na altura do estágio curricular. Todos os dados prévios podem estar incompletos. O número reduzido de animais em alguns dos parâmetros analisados como a FAS pré-tratamento, e da ureia e creatinina antes e após o tratamento são um exemplo deste problema.

A maior parte dos gatos foram tratados farmacologicamente. O número reduzido de casos que recorreram ao tratamento cirúrgico e dietético torna menos significativa a análise de sobrevivência nesses tipos de tratamento. O mesmo com o uso de metimazol oral e metimazol transdérmico em relação ao tipo de tratamento médico. Como tal foi feita uma análise de sobrevivência geral não tendo em conta o tipo de tratamento, o que pode afetar os tempos de sobrevivência. A falta de recursos financeiros não permitiu realizar cintigrafia, que poderia fornecer dados para um diagnóstico mais fiável (tecido etópico, recorrência, etc), nem radioterapia para uma melhor análise da diferença do tempo de sobrevivência e prognóstico.

5. Conclusão

O hipertireoidismo felino é uma doença já vastamente estudada. No entanto há ainda muito que não se sabe e que carece de mais estudo, sobretudo na sua relação com a DRC.

Os dados obtidos neste estudo estabelecem uma relação desta doença com o avançar da idade, sendo a idade média aproximadamente os 14 anos. Em relação à raça, a doença foi mais comum em gatos sem raça indeterminada de pelo curto. No entanto, não se sabe se isto se deve a que estes animais representam a maioria dos gatos que se apresentam às consultas. Já o sexo não apresentou relação com a presença da doença. Também se verificou que existe uma menor prevalência dos sinais característicos do hipertireoidismo, provavelmente devido a maior consciencialização dos proprietários e dos veterinários e como tal o diagnóstico da doença era feito num estadio menos avançado, associado com menor número de sinais clínicos presentes.

A escolha do tratamento utilizado, por parte do proprietário, tinha em conta, mais o custo a curto-prazo, do que qualquer outro fator. Como tal, a maior parte dos proprietários escolhia inicialmente o tratamento farmacológico e apenas em caso de falha terapêutica ou incapacidade de administração de comprimidos é que outro tipo de tratamento (cirúrgico ou dietético) era escolhido. Nos 100 casos, apenas 6 proprietários escolheram inicialmente o tratamento dietético e apenas 4 escolheram inicialmente o tratamento cirúrgico. Apesar do tratamento dietético ser o mais barato a curto-prazo, ainda há pouca tendência para prescrever esta terapêutica em primeiro lugar porque pouco se sabe dos resultados e efeitos adversos a longo-prazo.

A presença de DRC concomitante foi avaliada. Vinte cinco por cento dos animais eram azotémicos antes do tratamento enquanto 28% só desenvolviam azotémia após o tratamento. Estabeleceu-se que há uma relação entre TT4 e o peso. Quando o animal se encontrava com TT4 alta, o peso do animal diminuía e quando se encontrava baixa ou normal o peso do animal aumenta. No entanto, é necessário um estudo mais detalhado de variações específicas de peso de acordo com as variações específicas de TT4.

A idade, o sexo, a presença de DRC e a distinção de azotémia pré ou pós tratamento são variáveis estatisticamente significativas no tempo de sobrevivência do animal. É necessário mais estudo na análise de sobrevivência dos animais de modo a melhorar o tratamento a utilizar e determinar como prolongar a vida do animal.

Bibliografia

- Barberet, V., Baeumlin, Y., Taeymans, O., Duchateau, L., Peremans, K., van Hoek, I., Daminet, S. & Saunders, J. H. (2010). Pre- and posttreatment ultrasonography of the thyroid gland in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(3), 324-330. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01656.x
- Berent, A. C., Drobatz, K. J., Ziemer, L., Johnson, V. S. & Ward, C. R. (2007). Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1217-1223.
- Birchard, S. J. (2006). Thyroidectomy in the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 29-33. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.005
- Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Schäfer, S., Baumgartner, C., Riond, B., Hofmann-Lehmann, R. & Reusch, C. E. (2013). Duration of T4 suppression in hyperthyroid cats treated once and twice daily with transdermal methimazole. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 377-381. doi:10.1111/jvim.12040
- British Small Animal veterinary Association. (2011). Small animal formulary. (7th). (I. Ramsey, Ed.) Gloucester, England: BSAVA. Retrieved August 12, 2015, from <http://peakvets.co.uk/bsavaformulary.pdf>
- Broome, M. R. (2006). Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 10-16. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.002
- Campos, M., van Hoek, I., Peremans, K. & Daminet, S. (2012). Recombinant human thyrotropin in veterinary medicine: current use and future perspectives. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 853-862. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00950.x
- Chow, K., Hearn, L. K., Zuber, M., Beatty, J. A., Mueller, J. F. & Barrs, V. R. (2014). Evaluation of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in matched cat sera and house dust samples: investigation of a potential link between PBDEs and spontaneous feline hyperthyroidism. *Environmental Research*, 136, 173-179. doi: 10.1016/j.envres.2014.09.027
- Chun, R., Garrett, L. D., Sargeant, J., Sherman, A. & Hoskinson, J. J. (2002). Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(6), 587-591.
- Connolly, D. J., Guitian, J., Boswood, A. & Neiger, R. (2005). Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7, 289-300. doi: 10.1016/j.jfms.2005.01.002

- Corgozinho, K. B., Cunha, S. C., Silva, K. V., Pimenta, A. L., Siqueira, R., Ferreira, A. M. & Souza, H. J. (2014). Thyroidectomy with parathyroid implantation: is it an easy technique? *Acta Scientiae Veterinariae*, 42 (1227), 1-4.
- Corgozinho, K. B., Souza, H. J., Ferreira, A. M., Pereira, A. N., Damico, C. B., Cunha, S. C. & Cunha, V. (2010). Complicações pós-operatórias em gatos hipertireoideos submetidos à tireoidectomia unilateral. *Acta Scientiae Veterinariae*, 38(1), 63-68.
- Cunha, M.G., Pippi, N. L., Gomes, K. & Beckmann, D. V. (2008). Hipertireoidismo felino. *Ciência Rural*, 38(5), 1486-1494.
- Daminet, S., Kooistra, H. S., Fracassi, E., Graham, P. A., Hibbert, A., Lloret, A., Mooney, C. T., Neiger, R., Rosenberg, D., Syme, H. M., Villard, I. & Williams, G. (2013). Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 4-13. doi: 10.1111/jsap.12157
- Daniel, G. B. & Neelis, D. A. (2014). Thyroid scintigraphy in veterinary medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*, 44, 24-34. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2013.08.007
- Dutta, P., Bhansali, A., Walia, R., Khandelwal, N., Das, S. & Masoodi, S.R. (2012). Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole. *Indian Journal of Medical Research*, 136, 242-248.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. & Glickman, L. T. (2010). Feline hyperthyroidism: potencial relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 672-679. doi: 10.1016/j.jfms.2010.07.011
- Faria, V. P., Corgozinho, K. B., Moreira, L., Ferreira, A. M. & Souza, H. J. (2013). Avaliação do perfil clínico e laboratorial de gatos hipertireoideos com ou sem lobo tireoidiano aumentado à palpação cervical. *Pesq. Vet. Bras.*, 33(1), 80-85.
- Feldman, E. C. (2015). Hypocalcemia and Primary Hypoparathyroidism. In E.C. Feldman, R. W. Nelson, C. Reusch, J. C. Scott-Moncrieff & E. Behrend, *Canine & Feline Endocrinology* (4th ed., Vol. 1, pp. 626-646). Missouri: Elsevier.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004). Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In E.C. Feldman & R. W. Nelson, *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3rd Ed., vol. 1, pp. 152-218) Philadelphia: WB Saunders.
- Flanders, J. A. (1999). Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, 127-134.
- Fossum, W. T. (2002). Feline hyperthyroidism. In Fossum, W. T. *Small Animal Surgery* (2nd ed., pp. 516-524). Missouri: Elsevier Health Sciences.

- Frénais, R., Rosenberg, D., Burgaud, S. & Horspool, L. J. (2009). Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazol in cats with hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 510-515. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00772.x
- Gallagher, A. E. & Panciera, D. L. (2008). Effects and safety of iopanoic acid in cats administered levothyroxine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 69-75. doi: 10.1016/j.jfms.2008.05.009
- Gallagher, A. E. & Panciera, D. L. (2011). Efficacy of iopanoic acid for treatment of spontaneous hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 441-447. doi: 10.1016/j.jfms.2011.02.003
- Graham, P. A., Mooney, C. T. & Murray, M. (1999). Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Sciences*, 67, 169-173.
- Graves, T. K. (2011). When normal is abnormal: keys to laboratory diagnosis of hidden endocrine disease, 45-50. doi: 10.1053/j.tcam.2011.02.006
- Henik, R. A., Stepien, R. L., Wenholz, L. J. & Dolson, M. I. (2008). Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 577-582. doi: 10.1016/j.jfms.2007.11.008
- Hibbert, A., Gruffydd-Jones, T., Barrett, E. L., Day, M. J. & Harvey, A. M. (2008). Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 116-124. doi: 10.1016/j.jfms.2008.02.010
- Hill, K. E., Giese, M. A., Kingsbury, D., Lopez-Villalobos, N., Bridges, J. & Chambers, P. (2011). The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1357-1365. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00799.x
- International Renal Interest Society. (2013). *IRIS*. Retrieved from IRIS-kidney: <http://iris-kidney.com/pdf/n378.008-iris-website-staging-of-ckd-pdf.pdf>
- Langston, C. E. & Reine, N. J. (2006). Hyperthyroidism and the kidney. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 17-21. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.003
- Lautenschlaeger, I. E., Hartmann, A., Sicken, J., Mohrs, S., Scholz, V. B., Neiger, R. & Kramer, M. (2013). Comparison between computed tomography and ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy characteristics of the thyroid gland in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 54(6), 666-673. doi: 10.1111/vru.12092
- Lopes, J.L.P.A. (2010). Hyperthyroidism in Cats: a review of cases seen at a first opinion

veterinary hospital practice in the UK. Dissertação de Mestrado em Clínica de pequenos animais. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.

- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R. E. & Erb, H. N. (2006). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 124-132. doi: 10.1016/j.fms.2006.09.004
- McGavin, M. D. & Zachary, J. F. (2009). Glândula Tireoide. In, *Bases da Patologia em Veterinária* (P. D. Fernandes, & e. al., Trans., Vol. 1, pp. 698-702). Rio de Janeiro: Elsevier.
- McLean, J. L., Lobetti, R. G. & Schoeman, J. P. (2014). Worlwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: a review. *Journal of the South African Veterinary Association*, 85(1), 1-6. doi: 10.4102/jsava.v85i1.1097
- Menaut, P., Connolly, D. J., Pace, C., Fuentes, V. L., Elliott, J. & Syme, H. (2012). Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats. *Journal of Small Animal Practice*, 53, 673-678. doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01301.x
- Milner, R. J., Channell, C. D., Levy, J. K. & Schaer, M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996–2003). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 228(4), 559-563.
- Mooney, C. T. (2002). Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4, 167-169. doi: 10.1053/jfms.2002.0177
- Mooney, C. T. (2010). Feline Hyperthyroidism. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult* (7th ed., Vol. 2, pp. 1761-1764). Saunders: Elsevier.
- Mooney, C. T. & Peterson, M. E. (2004). Feline hyperthyroidism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson, *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3rd edition, pp. 95-111). Gloucester, United Kingdom: Elsevier Inc.
- Morrow, L. D., Adams, V. J., Elliott, J. & et al. (2009). Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence, and predictors of its development. In *Conference Proceedings*. American College of Veterinary Internal Medicine. Retrieved from <http://www.avmi.net/information/hyperthyroid-hints/hypertension-in-hyperthyroid-cats-prevalence-incidence-and-predictors-of-its-development/>
- Naan, E. C., Kirpensteijn, J., Kooistra, H. S. & Peeters, M. E. (2006). Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Surgery*, 35, 287-293. doi: 10.1111/j.1532-950X.2006.00146.x

- Namba, S., Matsubara, N., Ishikawa, M., Arase, Y., Doi, A., Kujiraoka, M., Befu, M. & Isaka, M. (2014). Clinical and laboratory features of 48 feline hyperthyroidism cases in Japan. *Veterinary Science Development*, 4(5080), 5-7. doi: 10.4081/vsd.2014.5080
- Nykamp, S. G., Dykes, N. L., Zarfoss, M. K. & Scarlett, J. M. (2005). Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate Tc 99m uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(10), 1671-1675.
- Oliveira, D. C., Borlini, D. C., Santos, W. G., Monteiro, J. N., Costa, L. A., Filho, S. M., Sobrinho, A. Q. & Costa, F. S. (2010). Ecocardiografia de gatos com tirotoxicose induzida. *Ciência Rural*, 40(4), 894-899.
- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C. & Brodbelt, D. C. (2014). Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *The Veterinary Journal*, 202, 286-291. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.004
- Paepe, D., Smets, P., van Hoek, I., Saunders, J., Duchateau, L. & Daminet, S. (2008). Within- and between-examiner agreement for two thyroid palpation techniques in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), 558-565. doi: 10.1016/j.jfms.2008.03.009
- Panciera, D. L. & Lefebvre, H. P. (2009). Effect of experimental hypothyroidism on glomerular filtration rate and plasma creatinine concentration in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1045–1050. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0371.x
- Parker, V. J., Gilor, C. & Chew, D. J. (2015). Feline hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(5), 427-439. doi: 10.1177/109812X15581134
- Peterson, M. E. (2006a). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 2-9. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.001
- Peterson, M. E. (2006b). Radiiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 34-39. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.006
- Peterson, M. E. (2011). Treating hyperthyroid cats with an iodine deficient diet (Hill's y/d): does it really work? Acedido em Setembro 2, 2015. Disponível em <http://www.endocrinevet.info/2011/09/treating-hyperthyroid-cats-with-iodine.html>

- Peterson, M. E. (2012). Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Medicine and Surgery*, 14, 804-818. doi: 10.1177/1098612X12464462
- Peterson, M. E. (2013). Should Hill's y/d Diet Ever Be Used to Manage Cats with Hyperthyroidism? Acedido em Setembro 2, 2015. Disponível em <http://www.animalendocrine.info/2013/02/should-hills-yd-diet-ever-be-used-to.html>
- Peterson, M. E. (2014). Feline hyperthyroidism: an animal model for toxic nodular goiter. *Journal of endocrinology*, 223(2), T97-T114. doi: 10.1530/JOE-14-0461
- Peterson, M. E. & Broome, M. R. (2014). Thyroid scintigraphy findings in 2096 with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 56(1), 84-95. doi: 10.1111/vru.12165
- Peterson, M. E., Kintzer, P. P., Cavanagh, P. G., Fox, P. R., Ferguson, D. C., Johnson, G. F. & Becker, D. V. (1983). Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(1), 103-110.
- Pittari, J., Rodan, I., Beekman, G., Gunn-Moore, D., Polzin, D., Taboada, J., Tuzio, H. & Zoran, D. (2009). American association of feline practitioners: senior care guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 763-778. doi: 10.1016/j.jfms.2009.07.011
- Reinsche, M. R., Graves, T. K. & Schaeffer, D. J. (2007). An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 160-166. doi: 10.1016/j.jfms.2007.10.005
- Rutland, B. E., Nachreiner, R. F. & Kruger, J. M. (2009). Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1025-1030. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0370.x
- Sangster, J. K., Panciera, D. L. & Abbott, J. A. (2013). Cardiovascular effects of thyroid disease. *Vetlearn*, E1-E10. Disponível em http://vetfolio-vetstreet.s3.amazonaws.com/be/81df90bcae11e2b140005056ad4734/file/PV2013_Sangster_CE.pdf
- Sangster, J. K., Panciera, D. L., Abbott, J. A., Zimmerman, K. C. & Lantis, A. C. (2014). Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 465-472. doi: 10.1111/jvim.12259
- Santos, B. M., Zubieta, L. M., Vaz, S. G., Almeida, M. S., Chagas, P. H., Neto, J. H., Silva, E. N., Neves, A. K., Almeida, A. C. & , Rêgo, E. W. (2009). Hipertireoidismo felino (relato

de caso). Acedido em Set. 23, 2015. Disponível em <http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/r0598-1.pdf>

- Scott-Moncrief, J. C. (2012). Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(4), 707-725. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.012
- Scott-Moncrieff, J. C. (2015). Feline Hyperthyroidism. In E.C. Feldman, R. W. Nelson, C. Reusch, J. C. Scott-Moncrieff & E. Behrend, *Canine & feline endocrinology* (4th ed., Vol. 1, pp. 136-187). Missouri: Elsevier.
- Shi, G-M., Xu, Q., Zhu, C-Y. & Yang, Y-L. (2009). Influence of propylthiouracil and methimazole pre-treatment on the outcome of iodine-131 therapy in hyperthyroid patients with Graves' disease. *The Journal of International Medical Research*, 37, 576-582.
- Slater, M. R., Geller, S. & Rogers, K. (2001). Long-term health and predictors of survival for hyperthyroid cats treated with iodine 131. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 47-51.
- Srivastava, A. K., Srivastava, S., Srivastava, A. & Sinha, N. (2012). Hyperthyroidism in senior domestic cats. *Indian Journal of Canine Practice*, 4(1), 14-16.
- Thornley, A. (2013). Feline hyperthyroidism - managing the surgical patient. *Veterinary Nursing Journal*, 28(11), 369-370. doi: 10.1111/vnj.12085
- Tissier, R., Perrot, S. & Enriquez, B. (2005). Amlodipine: one of the main anti-hypertensive drugs in veterinary therapeutics. *Journal of Veterinary Cardiology*, 7, 53-58. doi: 10.1016/j.jvc.2005.01.001
- Tobias, K. M. (2010). In K. M. Tobias, *Manual of small animal soft tissue* (pp. 433-440). Iowa, USA: Wiley-Blackwell.
- Trepanier, L. A. (2006). Medical management of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 22-28. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.004
- Van der Kooij, M., Bečvářová, I., Meyer, H. P., Teske, E. & Kooistra, H. S. (2013). Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 0(0), 1-8. doi: 10.1177/1098612X13512627
- Van Hoek, I. & Daminet, S. (2008). Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organs systems: a review. *General and Comparative Endocrinology*, 160, 205-215. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.12.008

- Van Hoek, I., Hesta, M. & Biourge, V. (2014). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-11. doi: 10.1177/1098612X14556558
- Van Hoek, I., Lefebvre, H. P., Peremans, K., Meyer, E., Croubels, S., Vandermeulen, E., Kooistra, H., Saunders, J. H., Binst, D. & Daminet, S. (2009). Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radiiodine. *Domestic Animal Endocrinology*, 36, 45-56. doi: 10.1016/j.domaniend.2008.10.001
- Vaske, H. H., Schermerhorn, T., Armbrust, L. & Grauer, G. F. (2014). Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5, 85-96. doi: 10.2147/VMRR.S39985
- Wakeling, J., Everard, A., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H. (2009). Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 406-414. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00756.x
- Ward, C. R., Windham, W. R. & Dise, D. (2010). Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid gland cells from euthyroid and hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 71(6), 643-648. doi: 10.2460/ajvr.71.6.643
- Wedekind, K. J., Blumer, M. E., Huntington, C. E., Spate, V. & Morris, J. S. (2009). The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommend allowance. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94, 527-539. doi: 10.1111/j.1439-0396.2009.00940.x
- Weichselbaum, R. C., Feeney, D. A. & Jessen, C. R. (2005). Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(6), 506-513. doi: 10.1111/j.1740-8261.2005.00099.x
- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2010a). Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1086-1092. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0566.x
- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2012). Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats – associations with development of azotaemia and survival time. *Journal of Small Animal Practice*, 53, 561–571. doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x

- Williams, T. L., Elliott, J., Syme, H. M. & Berry, J. (2013a). Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. *Journal of Small Animal Practice*, 54, 367-373. doi: 10.1111/jsap.12102
- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2013b). Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 522-529. doi: 10.1111/jvim.12062
- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2014). Effect on renal function of restoration of euthyroidism in hyperthyroid cats with iatrogenic hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1251-1255. doi: 10.1111/jvim.12359
- Williams, T. L., Peak, K. J., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H. M. (2010b). Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 863-869. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0550.x
- Yu, S., Wedeking, K. & Burris, P. (2011). *Controlled level of dietary iodine normalizes serum total thyroxine in cats with naturally occurring hyperthyroidism*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

V. Anexos

Anexo 1 – Estadiamento da IRIS para doença renal crônica em gatos

Tabela 21: Estadiamento de DRC em gatos, baseado na concentração de creatinina séria (adaptado de International Renal Interest Society, 2013)

Estadio	Concentração de creatinina sérica (mg/dL)	Comentários
1	< 1,6	Não azotêmico. Presença de outra alteração a nível renal (por ex.: DUE anormal sem causa não renal identificável, palpação ou imagiologia renal alteradas, proteinúria de origem renal, resultados anormais na biópsia renal, aumento da concentração de creatinina sanguínea em algumas amostras seriadas).
2	1,6 – 2,8	Azotemia renal ligeira e sinais clínicos normalmente ausentes ou ligeiros.
3	2,9 – 5,0	Azotemia renal moderada e alguns sinais clínicos extra-renais podem estar presentes.
4	> 5,0	Risco aumentado de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas.

Tabela 22: Sub-estadiamento de DRC em gatos, baseado no rácio proteína/creatinina urinário (UPC) (adaptado de IRIS, 2013)

Sub-estadio	UPC
Não proteinúrico	< 0,2
Proteinúrico <i>borderline</i>	0,2 – 0,4
Proteinúrico	> 0,4

Tabela 23: Sub-estadiamento de DRC em gatos, baseado na pressão sanguínea arterial (adaptado de IRIS, 2013)

Sub-Estadio (AP)	PA sistólica (mm Hg)	PA diastólica (mm Hg)	Adaptação para raças específicas
0 – Risco mínimo	< 150	< 95	< 10 mm Hg acima do IR
1 – Risco baixo	150 – 159	95 – 99	10 – 20 mm Hg acima do IR
2 – Risco moderado	160 – 179	100 – 119	20 – 40 mm Hg acima do IR
3 – Risco alto	≥ 180	≥ 120	≥ 40 mm Hg acima do IR

Legenda: PA – Pressão sanguínea arterial; IR – Intervalo de referência

Anexo 2 – Sinais clínicos detetados no estudo

Tabela 24: Sinais clínicos dos gatos detetados à altura do diagnóstico

Sinais	% de gatos
Perda de peso	80
Taquicardia	68
Tiróide aumentada	44
Poliúria/Polidipsia	41
Polifagia	40
Sopro cardíaco	28
Vómito	28
Hiperatividade	22
Nervoso	15
Letárgico	13
Perda de apetite	13
Diarreia	11
Ritmo de galope	3

Anexo 3 – Doenças concomitantes em afectados em gatos com hipertiroidismo

Tabela 25: Doenças concorrentes nos gatos com hipertiroidismo felino

Doença	%
Doença renal	53
Doença cardíaca congestiva	17
Doença trato urinário inferior	6
Abcessos ou quistos	5
Linfoma intestinal	4
Doença inflamatória intestinal	4
Hepatite	2
Doença dermatológica	3
Asma felina	2
Descolamento da retina	2
Gastroenterite	2
Outras alterações oftalmológicas	2
Ascite	1
Claudicação	1
Epilepsia	1
Hemorragia gastrointestinal	1
Neoplasia hepática	1
Neoplasia nasal	1
Neoplasia mandibular	1
Neoplasia pancreática	1
Otite externa	1
Pancreatite	1
Triadite	1